Atena
Editora
Ano 2022

Aldo Parada Hurtado

Adequação de um modelo compartimental para a dinâmica da transmissão da rotavirose com protocolo de vacinação

Atena Editora
Ano 2022

ALDO PARADA HURTADO

ADEQUAÇÃO DE UM MODELO COMPARTIMENTAL PARA A DINÂMICA DA TRANSMISSÃO DA ROTAVIROSE COM PROTOCOLO DE VACINAÇÃO

Editora chefe
Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira
Editora executiva
Natalia Oliveira
Assistente editorial
Flávia Roberta Barão
Bibliotecária
Janaina Ramos
Projeto gráfico
Bruno Oliveira
Camila Alves de Cremo
Daphynny Pamplona
Luiza Alves Batista
Natália Sandrini de Azevedo
Imagens da capa
iStock
Edição de arte
Luiza Alves Batista

Todos os manuscritos foram previamente submetidos à avaliação cega pelos pares, membros do Conselho Editorial desta Editora, tendo sido aprovados para a publicação com base em critérios de neutralidade e imparcialidade acadêmica.

A Atena Editora é comprometida em garantir a integridade editorial em todas as etapas do processo de publicação, evitando plágio, dados ou resultados fraudulentos e impedindo que interesses financeiros comprometam os padrões éticos da publicação. Situações suspeitas de má conduta científica serão investigadas sob o mais alto padrão de rigor acadêmico e ético.

Adequação de um modelo compartimental para a dinâmica da transmissão da rotavirose com protocolo de vacinação

Diagramação: Camila Alves de Cremo
Correção: Mariane Aparecida Freitas
Indexação: Amanda Kelly da Costa Veiga
Revisão: O autor
Autor: Aldo Parada Hurtado

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

H967 Hurtado, Aldo Parada
Adequação de um modelo compartimental para a dinâmica da transmissão da rotavirose com protocolo de vacinação / Aldo Parada Hurtado. – Ponta Grossa - PR: Atena, 2022.

Formato: PDF
Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader
Modo de acesso: World Wide Web
Inclui bibliografia
ISBN 978-65-258-0113-1
DOI: https://doi.org/10.22533/at.ed.131220405

1. Vacinação. 2. Doenças transmissíveis - Prevenção. 3. Rotavírus. I. Hurtado, Aldo Parada. II. Título.
CDD 614.47

Elaborado por Bibliotecária Janaina Ramos – CRB-8/9166

Atena Editora
Ponta Grossa – Paraná – Brasil
Telefone: +55 (42) 3323-5493
www.atenaeditora.com.br
contato@atenaeditora.com.br

DECLARAÇÃO DO AUTOR

O autor desta obra: 1. Atesta não possuir qualquer interesse comercial que constitua um conflito de interesses em relação ao artigo científico publicado; 2. Declara que participou ativamente da construção dos respectivos manuscritos, preferencialmente na: a) Concepção do estudo, e/ou aquisição de dados, e/ou análise e interpretação de dados; b) Elaboração do artigo ou revisão com vistas a tornar o material intelectualmente relevante; c) Aprovação final do manuscrito para submissão.; 3. Certifica que o texto publicado está completamente isento de dados e/ou resultados fraudulentos; 4. Confirma a citação e a referência correta de todos os dados e de interpretações de dados de outras pesquisas; 5. Reconhece ter informado todas as fontes de financiamento recebidas para a consecução da pesquisa; 6. Autoriza a edição da obra, que incluem os registros de ficha catalográfica, ISBN, DOI e demais indexadores, projeto visual e criação de capa, diagramação de miolo, assim como lançamento e divulgação da mesma conforme critérios da Atena Editora.

DECLARAÇÃO DA EDITORA

A Atena Editora declara, para os devidos fins de direito, que: 1. A presente publicação constitui apenas transferência temporária dos direitos autorais, direito sobre a publicação, inclusive não constitui responsabilidade solidária na criação dos manuscritos publicados, nos termos previstos na Lei sobre direitos autorais (Lei 9610/98), no art. 184 do Código Penal e no art. 927 do Código Civil; 2. Autoriza e incentiva os autores a assinarem contratos com repositórios institucionais, com fins exclusivos de divulgação da obra, desde que com o devido reconhecimento de autoria e edição e sem qualquer finalidade comercial; 3. Todos os e-book são *open access, desta forma* não os comercializa em seu site, sites parceiros, plataformas de *e-commerce,* ou qualquer outro meio virtual ou físico, portanto, está isenta de repasses de direitos autorais aos autores; 4. Todos os membros do conselho editorial são doutores e vinculados a instituições de ensino superior públicas, conforme recomendação da CAPES para obtenção do Qualis livro; 5. Não cede, comercializa ou autoriza a utilização dos nomes e e-mails dos autores, bem como nenhum outro dado dos mesmos, para qualquer finalidade que não o escopo da divulgação desta obra.

APOIO

“O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoalde Nível Superior–Brasil (CAPES)– Código de financiamento CAPES 4.06.02.00-1

“This study was financed in part by the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior– Brasil (CAPES) – FinanceCode001”

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a minha querida mãe Silvia Derenzo.

AGRADECIMENTOS

Agradeço em primeiro lugar a Deus.

Agradeço a USP pela oportunidade, pelo suporte e pela infraestrutura.

A minha família, meus pais e tio pelo suporte em todos os momentos.

A paciência e as orientações do Professor Dr.Antonio Ruffino-Netto.

A paciência e as orientações do Professor Dr. Fernando Rodriguez-Bellíssimo.

Ao Professor Dr. Ricardo de Carvalho Cavalli.

Ao Professor Dr. Milton Roberto Laprega.

A Professora Dra. Aldaísa Cassanho Forster.

Ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública

À Comissão de Pós-Graduação da FMRP

Às bibliotecárias da Biblioteca Central Ribeirão Preto (SiBiUSP)

Aos servidores da USP.

EPÍGRAFE

A tarefa é, não tanto para ver o que ninguém viu ainda, mas pensar o que ninguém ainda pensou, sobre o que todo mundo vê.

Arthur Schopenhauer

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS

AIH	Guia de Autorização de Internação Hospital
ALT	Técnica laboratorial de medida da alanine aminotransferase
AST	Técnica laboratorial de medida da aspartate aminotransferase
CAPES	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Ensino Superior
CGIAE	Coordenação Geral de Informações e Análises Epidemiológicas
CID	Código Internacional de Doenças
CID-10A08	Infecções intestinais virais, outras e as não especificadas
CID-10A09	Diarréia e gastroenterite de origem infecciosa presumível
CID-10K56	Íleo paralítico e obstrução intestinal sem hérnia
DALY	Disability-Adjusted Life Years
ELISA	Teste laboratorial baseado em reações enzimáticas para antígeno-anticorpo (Enzyme Linked ImmunonoSorbent Assay)
EUA	Estados Unidos da América
FMRP-USP	Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo
GAVI	The Global Alliance Vaccines and Immunizations
GNU	Sistema operacional Unix de código aberto. Também aplicável a programas aplicativos.
GSK	Empresa Multinacional Farmacêutica Glaxo Smith Kline
HIV	Human Immunodeficiency Virus, causador da AIDS (Acquired Immune Deficiency Syndrome)
HRQOL	Health-related quality of life
HSL	Hospital São Luiz
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IDH	Índice de Desenvolvimento Humano
IFPMA	International Federation of Pharmaceutical Manufacturers Association
ISPOR	International Society for Pharmaco economics and Outcomes Research
LGN	Leidos Grandes Números
MS	Ministérios da Saúde do Brasil
NIAD	National Institute of Alergic Disease
OMS	Organização Mundial da Saúde

PNI	Programa Nacional de Imunizações
QOL	Quality of Life
RT-PCR	Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction é um método laboratorial para identificação de vírus que utiliza o enquadramento do mRNA complementado com o cDNA. É um procedimento preciso, porém, caro.
RV	Rotavírus
RV1	Vacina Oral de Rotavírus Humano Atenuado Monovalente
RV5	Vacina Oral de Rotavírus Humano Atenuado Pentavalente
SI	Modelo Compartimental Susceptível -Infectado
SIM	Sistema de Informação de Mortalidade
SI-PNI	Sistema de Informação do Programa Nacional de Imunizações
SIR	Modelo Compartimental Susceptível-Infectado-Removível (Recuperado)
SIRS	Modelo Compartimental Susceptível -Infectado-Recuperado-Susceptível
SIS	Modelo Compartimental Susceptível -Infectado-Susceptível
SVS	Secretaria de Vigilância Sanitária
UNICEF	Fundo das Nações Unidas para a Infância ("United Nations Children's Fund")
USP	Universidade de São Paulo
WHO	World Health Organization

LISTA DE SÍMBOLOS

I	Proporção de indivíduos infectados de uma população
N	Tamanho da população total
p	Proporção da população neonatal vacinada
R	Proporção de indivíduos recuperados de uma população
R0	Número de reprodutividade básica da infecção
Re	Número de reprodutividade efetiva da infecção
S	Proporção de indivíduos susceptíveis de uma população
X	Número de susceptíveis
Y	Número de indivíduos infectados
β	Taxa de transmissão da infecção
γ	Taxa de recuperação
μ	Taxa de mortalidade da população
ν	Taxa de natalidade da população
τ	Período Infeccioso

RESUMO

Parada-Hurtado A. Adequação de um Modelo Compartimental para a Dinâmica da Transmissão da Rotavirose com Protocolo de Vacinação.

Segundo a OMS as gastroenterites agudas são a segunda maior causa de morte de crianças no mundo. Este cenário é mais grave em países em desenvolvimento. Presume-se que a grande maioria das hospitalizações e mortes por gastroenterites agudas são causadas pela rotavirose. No ano de 2009 a OMS recomendou a vacinação internacional de crianças de 0-5 anos devido ao sucesso das campanhas de vacinação em países que adotaram esta política pública. Atualmente há uma variedade de vacinas para o rotavírus, tornando a avaliação do custo-benefício destas vacinas desejável. O objetivo deste trabalho é adaptar um modelo da dinâmica da transmissão que possa contribuir com estas avaliações de custo-benefício. Para tanto foi adotada a abordagem ampla com ênfase na análise quantitativa da dinâmica da doença. O método consistiu em adaptar um modelo compartimental de referência da literatura internacional sobre modelagem de doenças com protocolo de vacinação. Este modelo de referência foi estudado e simulado para diferentes valores para posteriormente se imputar os parâmetros do modelo com os valores estimados para a rotavirose no Estado de São Paulo. Os resultados foram comparados com os valores obtidos dos dados do Datasus. Como resultado foram estimados alguns parâmetros da infecção e de seu comportamento dinâmico com informações da literatura. Conclui-se que são necessários mais estudos que possam caracterizar melhor a infecção no Estado de São Paulo, para que com isto se possa estimar melhor a infecção.

PALAVRAS-CHAVE: Rotavírus. Modelagem da dinâmica de epidemias. Protocolos de vacinação.

ABSTRACT

Parada-Hurtado A. Adequacy of a Compartmental Model for the Dynamics of Rotavirus Transmission with Vaccination Protocol.

According to WHO, acute gastroenteritis is the second leading cause of death for children in the world. This scenario is more serious in developing countries. It is assumed that the vast majority of hospitalizations and deaths from acute gastroenteritis are caused by rotavirus. In 2009, WHO recommended the international vaccination of children aged 0-5 due to the success of vaccination campaigns in countries that adopted this public policy. Currently, there are a variety of rotavirus vaccines, making the cost-benefit assessment of these vaccines desirable. The purpose of this paper is to contribute to these cost-benefit assessments. For that, a broad approach was adopted with emphasis on the quantitative analysis of the dynamics of the disease. The method consisted of adopting a compartmental model of the international literature on disease modelling. This reference model was studied, simulated for different values to later assign the parameters of the model to the estimated values for rotavirus in the State of São Paulo. The results were compared with the data obtained from Datasus. As a result of this work, some parameters of the infection have been estimated and it was studied the dynamic behaviour of the disease using the information available in the literature. It is concluded that further studies are needed to better characterize the infection in the State of São Paulo so that it is possible to better estimate the infection.

KEYWORDS: Rotavirus. Epidemic modelling. Vaccination protocols.

INTRODUÇÃO

As rotaviroses são consideradas um importante problema de saúde pública, com alto custo social e financeiro.

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), as gastroenterites agudas são a segunda causa de morte mais comum entre crianças abaixo de 5 anos de idade, acumulando 17% das mortes nesta faixa etária (1). A maior mortalidade por gastroenterites agudas ocorre nos países em desenvolvimento, nos quais a mortalidade anual supera 500 mil crianças na faixa etária de 0-5 anos (2). Além da mortalidade a rotavirose tem uma alta morbidade na população pediátrica, com altas taxas de reinfecção (3). Pelas suas características a rotavirose produz um alto impacto na vida produtiva e na qualidade de vida das pessoas (2). Os gastos anuais indiretos com esta doença são da magnitude de bilhões de dólares (4,5).

Antes do início das campanhas nacionais de imunização eram esperados anualmente 1,4 bilhões de episódios de diarreia em crianças entre 0 – 5 anos (6). Destes 1,4 bilhões se estimava que 1,25 bilhões de casos teriam tratamento residencial, enquanto 124 milhões visitas clínicas e aproximadamente 2 milhões de casos demandavam hospitalização (6). Eram esperadas ainda 440 mil mortes anuais devido a esta morbidade (6). Até a metade dos anos 2000 a rotavirose acometia mais de 95% da população até 2 anos, com 70% de chance de reinfecção e com possibilidade de mais de 4 reinfecções dentro desta faixa etária (7). Salvador et al. afirmaram:

> Nessa conjuntura, ao completar 5 anos, uma criança terá sido afetada por pelo menos um episódio de gastroenterite por rotavírus; uma de cada cinco crianças terá visitado uma unidade de saúde; e uma de cada 65 terá sido hospitalizada por essa causa (8).

No Brasil, entre os anos de 1995 a 2005, se atribuí as doenças diarreicas e suas complicações 1.505.800 internações e 39.421 óbitos de crianças menores de um ano (9).

A Divisão de Imunização e Divisão de Doenças de Transmissão Hídrica e Alimentar do Centro de Vigilância Epidemiológica “Prof. Alexandre Vranjac” da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo estimou no ano de 2006 que 22.000 a 55.000 casos de rotavírus entre as mais de 300.000 diarreias agudas por diversas etiologias, e que o vírus seria responsável por 26.000 a 70.000 consultas médicas/ano em ambulatórios, serviços de emergência e hospitais no Estado de São Paulo a um custo anual maior que US$ 1 milhão (10).

Martins et al.(11) mostraram que no Estado de São Paulo, no período de 2000 a 2012, os principais grupos de causas de morte foram afecções intestinais agudas originárias no período perinatal (49,8%), seguidas de malformações congênitas (18,3%), doenças do aparelho respiratório (8,2%) e doenças infecciosas e parasitárias (5,7%) (11). Dos 7.263 óbitos por doenças infecciosas e parasitárias, 2.072 (28,5%) tiveram como causa básica

doenças infecciosas intestinais, destes 2.072 óbitos o rotavírus tem presumivelmente uma forte associação (11). Os autores constataram uma forte diminuição da mortalidade e das internações por doenças infecciosas intestinais após a introdução da vacina de rotavírus (11). Afirmam em seu estudo: "A vacinação contra o rotavírus é um dos fatores ligados aos serviços de saúde que diminui as hospitalizações e a mortalidade por doenças infecciosas intestinais."(11).

As conclusões de Martins et al. (11) coincidem com as conclusões de Teles et al (12) que afirmam que a vacina monovalente do rotavírus foi efetiva na prevenção de hospitalizações e mortes de crianças. Além disso estes resultados são condizentes com diversos estudos internacionais sobre o impacto da vacina de rotavirose (13–17).

O Brasil adotou a vacina monovalente "Rotarix ®" em 2006 no calendário brasileiro de vacinação da criança (18). No mesmo ano a vacina "Rotateq ®", pentavalente, foi aprovada para uso e passou a ser adotada em alguns países (19). No Brasil a sua utilização é admitida no calendário brasileiro de vacinação da criança, porém a mesma é aplicada exclusivamente em clínicas privadas (20).

Há diferenças importantes na estrutura, no uso e nos efeitos destas duas vacinas (19). Além de serem aplicadas por protocolos e fórmulas distintas é necessário ter uma compreensão mais ampla dos efeitos de cada uma destas vacinas, particularmente do "efeito de imunidade de rebanho", da comparação da "antigenia" e "viremia" antes e após a vacinação (19).

Adicionalmente mais de uma dezena de vacinas para a rotavirose foram desenvolvidas na última década (16). Destas vacinas testadas, algumas foram aprovadas e estão atualmente em uso em variados países (16).

Em virtude do avanço das tecnologias de imunização contra o rotavírus surgem novas questões, tais como: Seria a vacina pentavalente mais eficiente que a monovalente para a adoção em uma campanha de vacinação em massa contra a rotavirose? Como medir o efeito de imunidade de rebanho das vacinas? Como mensurar o efeito de uma vacina ou de outra sem ter dados históricos da vacina pentavalente no Brasil? Quais vacinas poderiam surgir neste horizonte? Como comparar estas e as próximas vacinas sob as mesmas condições para melhor atender o interesse público?

Diante desse cenário o desenvolvimento de modelos epidêmicos vem ganhando um enfoque cada vez maior por abordar um assunto de grande relevância no aspecto social como é o controle epidêmico (21). Mecanismos capazes de entender a dinâmica e prever o comportamento da rotavirose são cada vez mais desejados, uma vez que por meio deles podemos testar o impacto causado pelos parâmetros inerentes àquele tipo de epidemia (21).

Entretanto, não existe uma solução única para modelar a dinâmica de uma

epidemia. A solução ideal para cada caso deve tentar responder o porquê, onde e quando do fenômeno epidêmico (21). Através de um modelo matemático se pode tentar descrever uma epidemia e prever sua evolução (21).

Além disso, para que esses modelos possam ser utilizados de forma preditiva para auxiliar e avaliar uma tomada de decisão em saúde eles devem ser cuidadosamente parametrizados e validados com dados Epidêmicos colhidos no local (21).

Assim, modelando a disseminação de uma doença, pode-se entender sua estrutura e descobrir como alterá-las para deter a disseminação da doença. Para isso, é preciso o desenvolver um laboratório em que cenários objetivamente definidos possam ser simulados e testados da forma mais realista possível (21).

JUSTIFICATIVA

A rotavirose é um dos maiores problemas de saúde globais (4). Ela é responsável pela morte de milhares de crianças e pessoas em condições de vulnerabilidade (4). As vacinas são uma estratégia eficaz para combater a rotavirose, porém, são necessários mais esclarecimentos de seus efeitos em diferentes populações (3,16). Neste contexto os modelos matemáticos da dinâmica das epidemias são muito importantes para o estudo da transmissão das infecções e constam entre as melhores práticas pela International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR) para estimar o impacto de vacinas na transmissão de epidemias (22). O estudo da epidemia por meio da modelagem matemática é especialmente interessante quando o objetivo é avaliar a imunidade de grupo (efeito rebanho) e o impacto da vacinação levando em consideração a barreira de contato (23,24). Por este motivo, os modelos matemáticos da dinâmica das epidemias, são muito utilizados para o suporte da decisão médica. Os resultados dos estudos de dinâmica da transmissão de doenças infecciosas são especialmente apreciados para a análise da viabilidade econômica da adoção de vacinas e para estudo de protocolos de vacinação (22-25). Frequentemente trabalhos da dinâmica das epidemias ganham espaço em publicações de jornais e revistas de alto padrão (26–31). Todavia, as publicações para o estudo da rotavirose por meio da modelagem da dinâmica da doença no Brasil e no Estado de São Paulo ainda são escassas. Este trabalho visa contribuir para os estudos neste campo.

OBJETIVOS

O objetivo é aplicar um modelo teórico da dinâmica de transmissão de epidemias com controle por protocolo de vacinação para a rotavirose para cenários heterogêneos de vacinação para a população do Estado de São Paulo.

REVISÃO DA LITERATURA

A exemplo de trabalhos de Epidemiologia do Sir Ronald Ross sobre a prevenção da malária (32–35), e de outros trabalhos publicados pela medicina preventiva e social (1,36–40), este trabalho fez uso de resumos e conceitos sobre a doença em seu espectro mais amplo para posteriormente fundamentar um modelo quantitativo que possa representar suas principais características.

O resumo das características principais da doença foi obtido através de dados quantitativos obtidos do Datasus, porém a revisão atualizada da literatura sobre rotavírus e sobre a modelagem matemática de epidemias foi a etapa mais longa e mais trabalhosa.

A revisão narrativa da literatura foi executada através de diversas buscas manuais com palavras-chaves e operadores booleanos nas bases de dados do Google Acadêmico, do Mendley, do Science Direct e nas diversas bases de dados do Web-of-Science, sem restrição de idiomas, e teve curso entre fevereiro de 2016 a agosto de 2018.

Nesta secção serão apresentados alguns resultados desta revisão da literatura que constituíram um pano de fundo para pautar os cenários de interesse para modelar a epidemia da rotavirose e na avaliação de campanhas de vacinação para rotavírus tal como o modelo utilizado pelo Departamento de Modelagem Matemática para Doenças da Universidade de Yale (EUA) em conjunto com a Indústria Farmacêutica Sanofi em 2016 para avaliação do custo-benefício da vacinação de rotavirose na França (15). Este foco foi mantido sem perder a perspectiva de que estes modelos servem tanto para estimar cenários passados como cenários futuros sendo úteis também para análise de decisão em outros programas de vacinação, tais como os apresentados em Soaréz (24).

1 | ROTAVIROSE

História natural da doença

A rotavirose humana ganhou notoriedade entre os patógenos humanos em 1973. Neste ano houve um surto de diarreia infantil, com alta mortalidade, em Melbourne na Austrália (41). Foi quando a Profa. Dra. Ruth Francis Bishop produziu uma irrefutável documentação que associou o surto de diarreia aguda ao rotavírus (41). Desde então estudos epidemiológicos associando o rotavírus à gastroenterites agudas foram desenvolvidos em todo mundo (42). A princípio, os estudos globais sobre a rotavirose foram centradas na diversidade genética do Grupo A (42). Ainda na década de 1990 foram identificados padrões entre regiões geográficas com diferentes densidades de população humana (42). Há diferenças importantes entre o perfil da rotavirose em áreas urbanas e em áreas rurais (42). As infecções nosocomiais também apresentam particularidades em relação a infecção natural de rotavirose diante da resistência do Rotavírus e da sua elevada transmissibilidade no âmbito hospitalar (41-45). Em geral, as infecções nosocomiais têm caráter endêmico e

são assintomáticas ou se manifestam como diarreia de natureza branda entre os recém-nascidos (41-49).

Etiologia

O rotavírus possui uma estrutura complexa composta por duas fitas entrelaçadas de RNA (dsRNA) e três capsídeos concêntricos que envolvem o genoma de 11 segmentos de RNA (Figura 1 – (A)). Os segmentos de RNA contém seis proteínas estruturais (VP1, VP2, VP3, VP4, VP5, VP6 e VP7) e seis proteínas não estruturais (NSP1, NSP2, NSP3, NSP4, NSP5, NSP6 e NSP7) (Figura 1 – (A)). Com sua estrutura radial estes vírus receberam o nome em referência a família correlata com mesma característica estrutural, a família Reoviridae, sob gênero Rotavírus (41-49).

Há 10 espécies de rotavírus, classificadas em uma sequência que vai de A até J (3). A classificação das espécies é feita por meio da diferenciação entre as proteínas VP6 (Figura 1, C). Tradicionalmente são tidas como espécies contaminantes humanas as espécies de rotavírus A, B e C (42). A espécie que tem maior frequência em crianças com gastroenterites agudas é a espécie do tipo A (42). Estes ainda são classificados em grupos, subgrupos e sorotipos de acordo com sua composição antigênica (47).

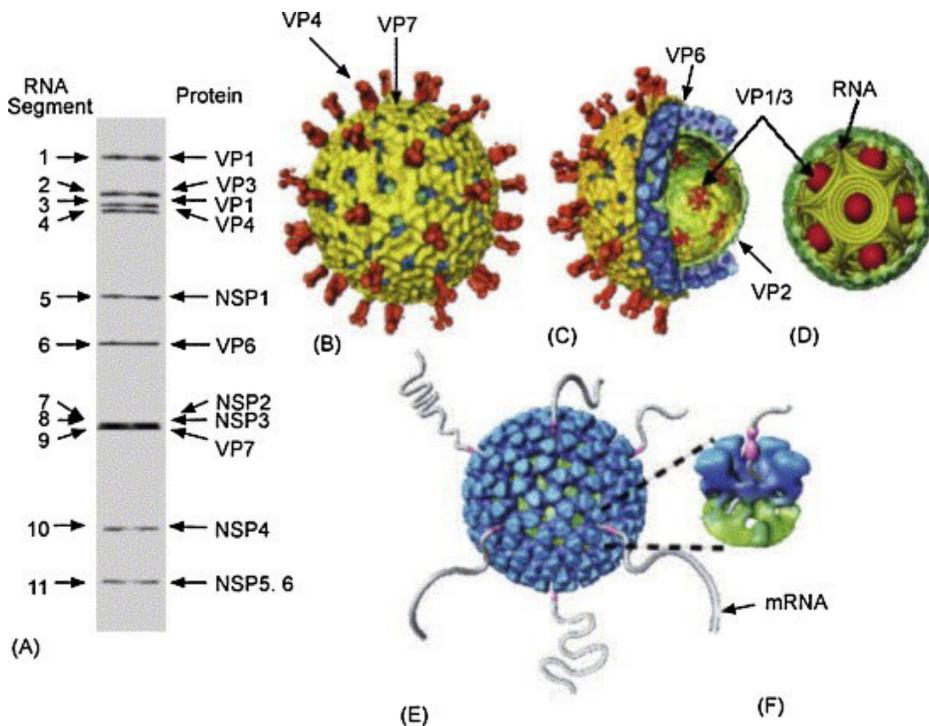
A classificação dos rotavírus em sorotipos (ou genótipos) é do tipo binário, sendo particularizado pela caracterização das proteínas externas dos capsídeos VP7 e VP4 (Figura 1 - (B)). São reconhecidos 15 diferentes sorotipos (genótipos) G, além disto, são classificados pelos 20 diferentes genótipos P caracterizados pela diversidade da proteína VP4 (47). As gastroenterites mais agudas são tradicionalmente atribuídas aos genótipos G1, G2, G3 e G4 (47).

Onde: (A) – Imagem do Diagnóstico PAGE em gel dos segmentos RNA do Rotavírus na qual se pode visualizar os segmentos de RNA com as suas respectivas proteínas; (B) – Ilustração da Microscopia Eletrônica do Rotavírus Congelado mostrando os capsídeos VP4 e VP7; (C) – Corte Transversal do Rotavírus mostrando as camadas interiores VP6 (azul) e VP2 (verde). As camadas de enzimas transcritoras (vermelho) ancoradas na camada de VP2 junto ao RNA; (D) – Esquema da organização genômica do Rotavírus; (E) e (F) – Ilustração da Microscopia Eletrônica dos transcritores DLP´s do Rotavírus congelados. Estas estruturas são responsáveis pela liberação do mRNA.

Figura 1 - Aspecto da Estrutura do Rotavírus (46).

Fonte: Jayaram et al. (2004).

O rotavírus não possui potencial bioquímico para produção de sua própria energia. Esta característica o faz um parasita intracelular obrigatório (47).

O rotavírus é adsorvido e se replica seletivamente nas células epiteliais maduras da camada superficial do intestino delgado de onde obtém energia dos transportadores de glicose (48,49). A infecção leva a um desequilíbrio multifatorial no intestino que induz a diarreia (48). Estudos sugerem também efeitos da infecção no sistema nervoso, como por exemplo do nervo vago, induzindo o vômito (3).

Uma vez dentro da célula de um hospedeiro o rotavírus tem o potencial de se multiplicar exponencialmente, na escala dos milhares em poucas horas (42).

Os passos para a replicação (47) podem ser enumerados por:

1. Adsorsão mediada pelas proteínas VP4 e VP7;

2. Penetração e desencapsulamento;

3. Síntese do RNA e transcrição mediada pelas proteínas VP1, VP2 e VP3;

4. Formação do Viroplasma; mediação do empacotamento do RNA;

5. Maturação do vírus e liberação para o meio externo.

Os episódios de rotavirose contém sintomas de vômito e diarreia, principalmente no segundo dia após a incubação (4,51). A máxima excreção viral ocorre de 3 a 4 dias após os primeiros sintomas, porém o rotavírus pode ser encontrado nas fezes dos infectados mesmo após alguns dias da extinção dos sintomas (42). O período de incubação da rotavirose é variável, mas pode ser tão curto quanto 2 dias. A uma taxa de excreção de 10^{10} a 10^{12} rotavírus por grama (42,52). O Rotavírus pode rapidamente se alastrar em uma comunidade (52).

O rotavírus é o exemplo de doenças entéricas agravadas por medidas de saneamento precárias (52). A característica de infecção entérica que provoca grandes volumes de excreção, a alta taxa de replicação do vírus, a resistência física do vírus e o seu tamanho imperceptível a olho nu associadas à hábitos e condições de higiene ruins provocam uma alta taxa da disseminação de fômites (3,42-49). A fonte de contaminação da rotavirose pode ser humana ou animal (53,54).

Um dado que mostra o potencial de contaminação do rotavírus no espaço terrestre é a contaminação da água. A água é um elemento essencial tanto para o consumo humano como para a agricultura. É muito difícil diferenciar uma contaminação por RV na água por fonte humana ou animal (52-54). Na realidade há uma similaridade entre alguns patógenos da rotavirose em animais e em humanos (54). A similaridade maior de patógenos de rotavirose humana ocorre em suínos (54). É comum encontrar patógenos de rotavirose na cultura de animais para corte e leite, sendo este um problema econômico relevante em estudo desde a década de 1950 (55–59). Há evidências na literatura de regiões endêmicas de rotavirose de cultura animal também serem regiões com maior proporção de rotavirose humana. Por outro lado, são necessários mais estudos sobre o impacto da infecção interespécies em animais domésticos já que há um menor número de sorotipos que podem causar este tipo de infecção, porém os contatos são mais frequentes. A figura a seguir dá uma visão geral da contaminação de rotavírus na água:

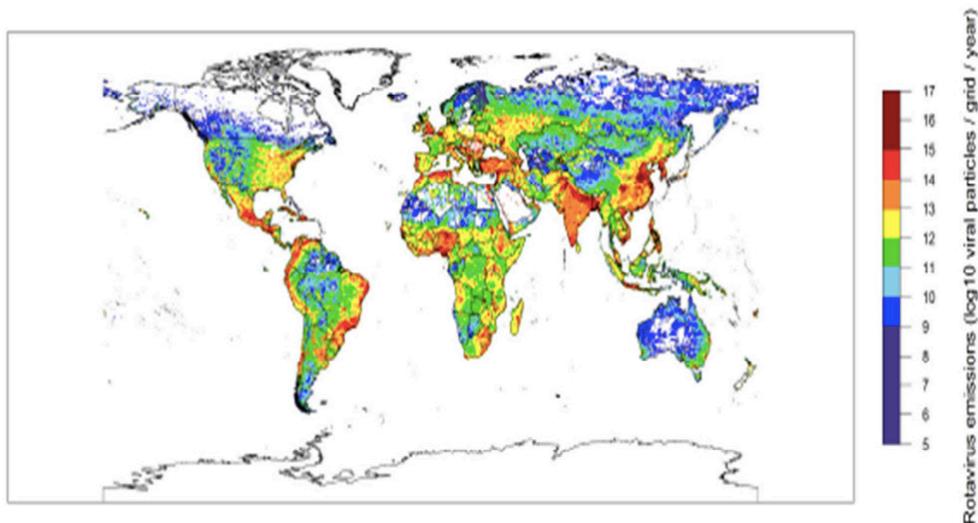



Figura 2 - Distribuição de Partículas de Rotavírus em Águas no Mundo em 2010 (Base Log10) (52).

Fonte: Kilia et al. (2016).

O Brasil é um país de grandes dimensões territoriais (8.515.759,090 km2) que possui profundas diferenças regionais (60-62). A região sudeste possui uma densidade populacional de 86,92 habitantes por quilômetro quadrado enquanto a região norte possui uma densidade populacional de 4,12 habitantes por quilômetro quadrado, mostrando que a distribuição da população é desigual (62). Além disso há grandes diferenças regionais na renda, na infraestrutura de saneamento e na alimentação. Há diferenças também na organização do serviço público, no desenvolvimento e na adoção das tecnologias saúde (60,61). Estas diferenças se manifestam na distribuição da mortalidade por rotavirose no território brasileiro (Figura 3).

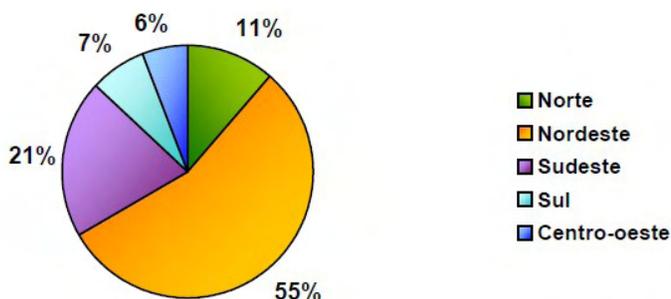



Figura 3 - Percentual de Óbitos por Doença Diarreica Aguda em menores de cinco anos, segundo região, Brasil, 1996 a 2003 (51).

Fonte: Ministério da Saúde (2006).

Epidemiologia da Rotavirose

A rotavirose é universal. Este problema de saúde está presente em todos os países, afetando países ricos e pobres, pessoas de todas as faixas etárias e com alto custo social e financeiro tanto para populações humanas como para populações animais (1,2,52,53,63).

A rotavirose é a segunda causa de morte mundial em menores de cinco anos, sendo superadas apenas pelas infecções respiratórias (64). Esse quadro se repete em todo o mundo (65).

Estima-se que em cada ano ocorrem no mundo 1.7 bilhões de casos de diarreia, causando a morte de 760.000 crianças abaixo de 5 anos (19).

No Canadá o norovírus e o rotavírus são a maior causa de gastroenterites, o número de hospitalizações é estimada entre 45000 a 110000 indivíduos por ano (66–68). O custo anual por internações por rotavirose no Canadá é maior que US$ 16 milhões (66). Estas estimativas se referem apenas ao período pós-vacinal, não fosse a introdução da vacina estes números seriam ainda maiores (16).

Nos EUA a rotavirose é responsável por 30% a 70% das internações por gastroenterite aguda em crianças, a depender da época do ano (4). Nos EUA a rotavirose é associada à um custo indireto de US$ 1 bilhão (4). Este país foi um dos primeiros países a adotar um programa nacional de vacinas em 1997 com a vacina “RotaShield®” (19). Também foi nos EUA que foram detectados os primeiros casos de intussuscepção em consequência da vacina “RotaShield®” (69). Nesta época a vacinação foi suspensa até que fossem aprovadas pela OMS as vacinas “Rotarix®” e “Rotateq®” (69).

O México também foi um dos primeiros países a adotar um programa nacional de vacinação contra a rotavirose no qual foram utilizadas mais de uma vacina (70). Após 13 anos da introdução da vacinação contra o rotavírus houve uma substancial diminuição dos casos rotavirose (70). Mesmo com esta diminuição substancial, a rotavirose continua a ser um problema de saúde importante. No período de 2003 a 2016, o México registrou 14.808 mortes por rotavirose, sendo 66.2% em crianças de 0–11 meses, 22.3% em crianças de 12–23 meses e 11.5% em crianças de 24–59 meses (70).

No Reino Unido, antes da introdução da vacinação, a rotavirose foi responsável por cerca de 750 mil episódios de diarreia, 70 mil consultas e 14.300 internações de crianças com menos de cinco anos anualmente (2,16,65,71).

Na Alemanha, entre 2005 e 2010, foram registradas 520.606 internações hospitalares por rotavirose (72). Isto representa para a Alemanha uma média anual de 302 hospitalizações por 100.000 pessoas e uma média de 25.440 crianças hospitalizadas anualmente (72). Um dado curioso sobre a rotavirose na Alemanha é que alguns estudos mostram uma maior frequência de rotavirose nos meninos do que nas meninas e uma

aparente sensibilidade a sazonalidade (72).

Na Noruega a rotavirose é a principal causa de gastroenterites (73). Neste país pesquisadores constataram o rotavírus em 65% [CI: 60 – 70(95%)] das internações por gastroenterite por ano (73). Estima-se que 3% da população infantil da Noruega até 5 anos já foi hospitalizada por rotavirose (73). A mortalidade de crianças menores de 5 anos neste país é estimada em 0,17 mortes/100.000 (73).

Na Dinamarca é a principal causa de internação por gastroenterites (74). Entre 2009 e 2010 a rotavirose foi a causa de internação de 39% da população de crianças entre 0 – 5 anos (74). A rotavirose representa para a Dinamarca 7,7 internações/1000 habitantes de crianças até 2 anos e 3.8 internações/1000 habitantes para crianças até 5 anos (74). Neste país há uma tendência sazonal de mais casos no período da primavera, porém a infecção está presente durante todo o ano (74).

Na Finlândia, antes das vacinações nacionais, estimava-se que 2.000 internações e 10.000 visitas clinicas por ano devido a rotavirose (75,76). A partir de 2009 a Finlândia adotou um programa de vacinação nacional, utilizando a vacina “RotaTeq®”, que cobriu rapidamente 90% da população (76). Com esta ampla cobertura vacinal houve uma redução expressiva dos casos de gastroenterites agudas causadas por rotavirose (77). Após a campanha nacional de imunização da Finlândia este país observou uma redução de 79% das internações por rotavirose e redução de 81% das visitas clínicas por rotavirose (78). A rotavirose na Finlândia apresenta uma sazonalidade na primavera, assim como outros países escandinavos (76). Uma tendência observada após o sucesso da campanha de vacinação na Finlândia é o aumento da importância dos casos de norovírus (78). Esta tendência fortalece a hipótese de competição entre o rotavírus e o norovírus, assim como existe uma alternância entre os diferentes sorotipos de rotavírus, possivelmente por competição entre estes.

Na China, um estudo conduzido por Zhang et al. apresentou uma estimativa de que 13.400 crianças menores de cinco ano morreram por rotavirose em 2002, 70% das quais em áreas rurais (79).

A Índia é um países que teve uma introdução tardia a vacina contra o rotavírus (16). A vacinação nacional contra a rotavirose na Índia foi adotada apenas em 2016 com a vacina RotaVac (16). Por este motivo é também um dos países de maior número de casos de rotavirose (16,65,71).

O rotavírus é a principal causa de diarreia grave em crianças, sendo responsável por 114 milhões de episódios de gastrenterite, 24 milhões de consultas, 2,4 milhões de hospitalizações em menores de 5 anos e 611 mil mortes infantis, das quais 80% nos países pobres (16).

Na África, Ásia e América Latina anualmente ocorrem mais de 1 bilhão de casos de

diarreia, com 2,4 a 3,3 milhões de óbitos, acometendo principalmente crianças com até 5 anos de idade (80,81).

Em todos os países a rotavirose apresenta uma alta taxa de reinfecção (7). Uma criança de 24 meses pode ser acometida de até 5 infecções neste período da vida (7). A cada infecção os sintomas aparecem mais brandos e aparentemente uma imunidade aos vírus que causam as gastroenterites mais graves (7). Associado a este fato o sistema imunológico humano está mais desenvolvido após o período de 24 meses de vida (7). Estes dois fatores tornam as reinfecções menos frequentes após os primeiros anos de vida (7). A Figura 4 ilustra a distribuição da probabilidade de eventos de rotavirose no período de 24 meses de vida de uma criança.

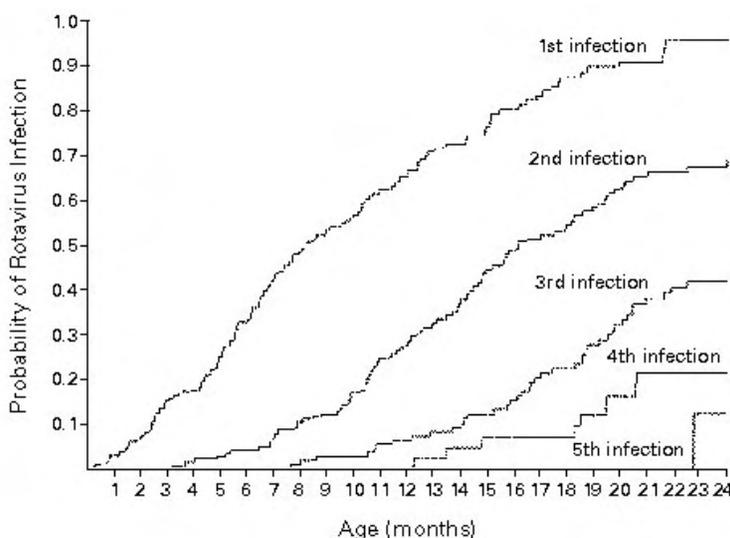



Figura 4 - Probabilidade de Infecção por Rotavírus por Mês de Vida (7).

Fonte: Velázquez et al.(1990)[1].

No Brasil, Sartori et al.(82) estimaram um número 3.525.053 episódios de diarreia, 655.853 consultas, 92.453 hospitalizações e 850 mortes de crianças menores de cinco anos em 2004. Lanzieri et al.(83) e mostraram uma redução de 30-39% nas mortes e 26-48% nas internações por todas as causas de diarreia, após a introdução de “Rotarix ®”. Carmo et al. (84) tiveram resultados semelhantes, com 22-28% de redução no número de mortes e 21-25% em hospitalizações.

Salvador et al. (8) destacam que dados do Datasus referentes ao ano de 2006 revelam a ocorrência de 2.236 óbitos por diarreia em menores de 5 anos, dos quais 1291

1 Não foi possível reproduzir a figura em língua portuguesa, pois os dados não estavam disponíveis.

no Nordeste, 363 no Norte, 348 no Sudeste, 143 no Centro Oeste e 91 na região Sul. Em 2008, segundo a Sala de Situação do Ministério de Saúde, ocorreram 1128 óbitos por diarreia em menores de cinco anos, 40% dos quais devido à rotavirose (9).

O Estado da Saúde de São Paulo estimou no ano de 2006 que 22.000 a 55.000 casos de rotavírus entre as mais de 300.000 diarreias agudas por diversas etiologias, e que o vírus seria responsável por 26.000 a 70.000 consultas médicas/ano em ambulatórios, serviços de emergência e hospitalares a um custo anual maior que US$ 1 milhão (10).

A cidade de São Paulo é a cidade que concentra a maior população do Estado de São Paulo (85). Nesta cidade Safadi et al. (85) conduziram um estudo prospectivo de 5 anos, período de 2004-2008, de vigilância da rotavirose em um hospital, o Hospital São Luiz (HSL), em crianças de 0-5 anos. Neste estudo foram utilizados exames laboratoriais para confirmação do genótipo do agente etiológico da rotavirose (85). O estudo concluiu que no período prévacinal, aproximadamente, 30% das internações por gastroenterite aguda eram causadas por rotavírus (85). No período pós-vacina o percentual de internações por gastroenterite aguda causada por rotavírus caiu para aproximadamente 17% (85).

Sazonalidade da Rotavirose

A sazonalidade da rotavirose é uma particularidade importante e ainda pouco compreendida (86). Enquanto em alguns países a rotavirose é tida como uma doença de inverno, nos países tropicais ela tende a uma distribuição mais homogênea durante o ano (Figura 5). Nos países tropicais alguns estudos indicam que o clima mais seco favoreça o aumento da epidemia de rotavirose, porém estes estudos não chegam a resultados conclusivos (87).

Outro fator que pode ser explicativo no processo da sazonalidade da rotavirose é a dinâmica da prevalência de sorotipos. Há uma variabilidade do sorotipo mais prevalente durante o ciclo de um ano e de vários anos (88). A vacinação provocou também mudanças nesta prevalência do rotavírus no espaço (52,85,88,89).

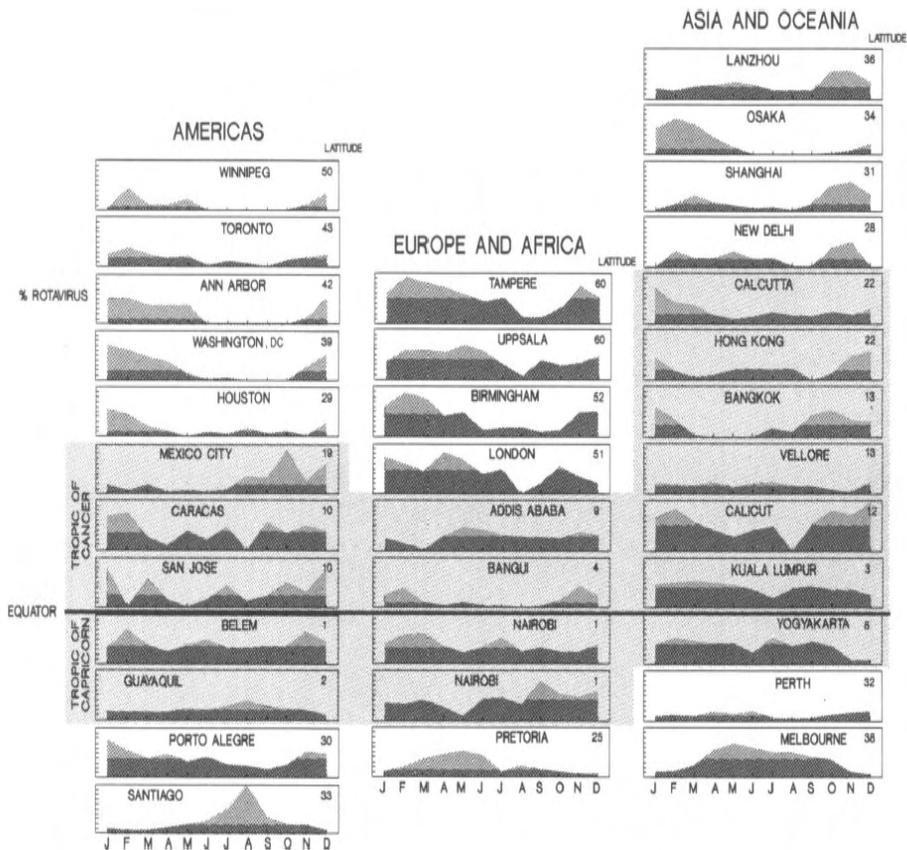



Figura 5 - Sazonalidade Global da Rotavirose (86).

Fonte: Cook et al. (1996)[2].

Qualidade de Vida

A rotavirose é uma doença aguda e tem um efeito profundo na qualidade de vida, no desenvolvimento humano e até na mortalidade (3). A grande quantidade de casos brandos e sub clínicos torna mais difícil de mensurar o impacto desta doença. Além deste fato há outros que impedem uma medida mais apurada destes efeitos. Um exemplo destes efeitos, que por hora ainda são pouco medidos, é o dano de longo prazo que as infecções e reinfecções frequentes causam em indivíduos com uma condição de saúde fragilizada (90). Sabe-se que, nas crianças, os danos causados pela infecção frequente por rotavírus causam sequelas no desenvolvimento físico e cognitivo (90).

Outros indicadores correntemente utilizados na economia servem bem para medir algum impacto da doença na qualidade de vida dos indivíduos, tais como o disability-

2 Não foi possível reproduzir a figura em língua portuguesa, pois os dados não estavam disponíveis.

adjusted life year (DALY). A GAVI Alliance utiliza este indicador e reportou um Custo-Eficácia da vacinação de rotavirose de US$42 baseado no DALY (90).

O índice health-related quality of life (HRQOL) é um índice recomendado pela OMS para quantificar o efeito da doença na saúde (3). Porém este índice não está adaptado para quantificar o impacto da rotavirose na saúde, sendo este um desafio metodológico a ser desenvolvido (3). Um outro desafio metodológico para medir o impacto das doenças é a baixa adesão a ferramenta QOL (Quality of Life) da OMS em países em desenvolvimento (3).

Muitos estudos sobre o impacto da vacinação para a rotavirose foram publicados, porém, poucos destes estudos consideraram o uso da ferramenta QOL da OMS (3). Os estudos com o uso do QOL são mais comuns nos EUA e na Europa e muitas vezes não tem resultados coesos entre si (91). Especula-se que as diferenças ocorrem pela falta de homogeneidade na utilização da ferramenta (91).

Em seu artigo sobre o impacto da vacinação na França, levando em conta os efeitos indiretos desta vacinação, Yamin et al.(92) utilizaram um indicador diferente da OMS, o quality-adjusted life-year (QALY) ajustado com parâmetros, como por exemplo de número de consultas, tratamento hospitalar, tratamento domiciliar e outros.

Diagnóstico

Ainda que que a rotavirose tenha sintomas muito próximos de outras doença entéricas a rotavirose é frequentemente diagnosticada clinicamente pelo diferencial de ter sintomas mais agudos (3). Outro fator diferencial que é utilizado para o diagnóstico clínico da rotavirose é a sazonalidade em que os sintomas aparecem, muitas vezes o diagnóstico clínico mais frequente de rotavirose ocorre no inverno (3). O diagnóstico da rotavirose pela sazonalidade é mais comum nos países temperados e frios do hemisfério norte do que no Brasil (42,86).

Os exames laboratoriais são pouco frequentes por dois motivos: o primeiro é que normalmente quando o resultado dos exames fica pronto a fase aguda da infecção já passou; o segundo motivador é o custo dos exames. Os exames laboratoriais para confirmação da rotavirose são o ELISA e muitas vezes, em especial para pesquisas, o RT-PCR (3).

Uma outra técnica para a confirmação da rotavirose é a medida da alanine aminotransferase (ALT) e da aspartate aminotransferase (AST) no exame de sangue, pois uma alteração nestas enzimas pode ser observada por uma hepatite branda causada pela rotavirose (3).

Vacinas contra o Rotavírus

Após a suspensão da vacina “RotaShield®”, devido ao aumento no número de casos de intussuscepção intestinal, no final da década de 1990, diversos esforços foram direcionados para o desenvolvimento de uma nova vacina eficaz e mais segura contra

o rotavírus (18). O primeiro avanço significativo foi atingido em 2004 quando a vacina monovalente – vírus atenuado vivo, cepa RIX 4414 - "Rotarix ®" foi aprovada para o uso em diversos países da América Latina (18). Em 2006, ela foi incorporada na agenda de imunizações brasileira (19).

A dosagem recomendada é de duas doses aplicadas no segundo e quarto mês de vida (19).

Ainda em 2006 o US Food & Drug Administration (FDA) aprovou a vacina pentavalente bovino-humana "RotaTeq®" para uso nos EUA (18). Em 2007, a Organização Mundial da Saúde (OMS) recomendou a inclusão da vacinação contra o rotavírus no calendário vacinal em regiões onde tal ação poderia ter grande impacto sobre a saúde pública (20).

Em maio de 2016, 81 (oitenta e um) países já haviam introduzido a vacina "Rotarix ®" ou "Rotateq®" em seus programas de imunização (19). Estes programas nacionais de imunização apresentaram diferentes coberturas e mediram diferentes eficácias para as mesmas vacinas em diferentes países (19).

Possíveis Efeitos Adversos da Vacina contra o Rotavírus

O efeito adverso mais temido da vacina contra o rotavírus é a intussuscepção. Após a vacinação contra rotavirose nos EUA em 1998 houve um grande aumento de casos de intussuscepção infantil (93,94). O aumento da intussuscepção infantil foi associada a vacina "RotaShield®" (93,94).

A intussuscepção ocorre quando uma porção do intestino desliza para o interior de si mesma formando uma invaginação (95). A invaginação provocada pela intussuscepção pode bloquear o fluxo do intestino e limitar a circulação sanguínea na região afetada (95). O sintoma da intussuscepção é uma dor muito aguda no abdômen, que é frequentemente acompanhada de sangue nas fezes e vômito espesso (95). A intussuscepção deve ser imediatamente reduzida quando diagnosticada através da adoção de fluídos intravenosos, uso de cateter ou de procedimento cirúrgico para retirada do pedaço do intestino afetado pela doença (95).

O mesmo efeito adverso foi observado para a vacina "Rotarix ®", porém em uma escala muito menor (94,96). Na vacina "Rotarix ®" houveram estudos que apontaram que os riscos de intussuscepção é menor se as crianças vacinadas possuírem mais de três meses (5,94). Em contrapartida, recentes estudos, consideram a vacina pentavalente "Rotateq®" (RV5) segura em relação a este efeito adverso (69).

Global Alliance for Vaccines and Immunization (GAVI – ALLIANCE)

A Global Alliance for Vaccines and Immunization (GAVI – ALLIANCE) foi criada como um desdobramento de discussões iniciadas pelo Fórum Econômico Mundial em janeiro de 2.000 (97). Suas ações são endereçadas para envolver toda a comunidade global nas

campanhas de vacinação (97).

A GAVI conta com o apoio da OMS, da UNICEF, do Banco Mundial, da Fundação Melinda Gates e da Fundação Rockefeller (97).

A Indústria Farmacêutica também participa das discussões da GAVI por meio da representação do Internal Federation of Pharmaceutical Manufacturers Association (IFPMA) (97).

Em 2011 a GAVI iniciou um programa de vacinação global contra o rotavírus (98). Este programa teve um grande sucesso, com uma adesão maior que a esperada inicialmente (98). Em 2012 a GAVI registrou um acordo para fornecimento das duas vacinas homologadas para o rotavírus a um preço de US$ 5,00 cada vacina (98). Neste programa cada país designou a sua preferência para cada vacina, porém havia um horizonte de escassez de vacina para os próximos anos devido a projeção da demanda (98). Por este motivo a GAVI iniciou um plano para o desenvolvimento do mercado de vacinas em 2013 (98). Este plano inclui uma série de ações em conjunto com os dois fabricantes das vacinas homologadas para vacinação global, GSK e Merck, e a entrada de mais um ou dois fornecedores, entre 2016 e 2020 (98).

Desenvolvimento de novas Vacinas para Rotavírus

Além das duas vacinas pré-qualificadas pela OMS, três vacinas foram licenciadas e estão correntemente em uso em campanhas nacionais, são elas (3):

1. Bharat Biotech, India;
2. Lanzhou Institute of Biological Products, China;
3. Center for research and production of vaccines (PolyVac), Vietnam.

Há ainda outras vacinas em desenvolvimento em fase de teste ou aprovação.

Vacinação Neonatal de Dose Única para Rotavírus

A vacinação contra o rotavírus é uma ação importante para combater a doença e evitar a disseminação desta epidemia global (65). Conforme já comentado anteriormente a vacinação é preconizada pela OMS em todos os países (65). Porém o protocolo de vacinação preconizado para 6 semanas após o nascimento não permite uma cobertura universal efetiva (99). Estudos indicam que até os dois meses o indivíduo tem uma probabilidade próxima de 10% de se infectar e uma probabilidade menor de se reinfectar com o rotavírus (7).

Vacinação e Amamentação

Uma informação que pode levar à um equívoco no entendimento e na modelagem da dinâmica da transmissão da rotavirose é a de que lactentes desenvolvem imunidade aos rotavírus pela absorção do leite materno (100). A literatura indica que podem ser

encontrados anticorpos para alguns sorotipos de rotavírus no soro do leite materno e não a indução de imunidade, mesmo que temporária (101). Estudos recentes refutam a hipótese de que a presença de anticorpos advindo da amamentação prejudiquem a imunização ativa pela vacina do rotavírus (16). A ausência de imunidade pela amamentação pode ser refutada pela própria frequência e risco da doença exatamente na faixa etária dos lactentes (4).

A amamentação é fundamental para as crianças no faixa etária até 24 meses. Ela contribui para o estado nutricional, para o desenvolvimento geral, para proteção da criança por meio de anticorpos contidos no soro do leite, para o desenvolvimento afetivo e para hidratação do lactente (3,16). Portanto a amamentação deve ser incentivada em todos os casos, inclusive nos períodos de infecção e vacinação.

2 I MODELOS EPIDÊMICOS

Os modelos matemáticos das epidemias devem ser desenvolvidos fazendo hipóteses sobre os conhecimentos epidemiológicos, quantificando e descrevendo fenômenos característicos das interações entre os patógenos e dos hospedeiros (26-35,102–111).

Estudos populacionais fazem uso de modelos matemáticos para explicar dados de estudos observacionais e ecológicos (26,103,107). Alguns dos modelos mais simples são os modelos baseados em interação entre populações de Predador-Presa (26,108,109). No modelo matemático de Predador-Presa são estudados como a variação populacional dos indivíduos pode ser regulada pela interação entre duas populações distintas entre si (26,107).

Em algumas comunidades os parasitas humanos parecem seguir algumas das características do modelo Predador-Presa (26). Como por exemplo quando o estado nutricional dos hospedeiros e a dispersão ambiental dos patógenos parecem contribuir para a infecção (26). Estas conjecturas sugerem que os patógenos são predadores reguladores da população de seus hospedeiros (26). Porém é preciso atentar para a diferença existente entre os modelos compartimentais de doenças infeciosas e para os modelos da biologia. Enquanto nos modelos presapredador existe um consumo da presa pelo predador (a presa pode diminuir na população sem necessariamente aumentar a população de predadores), no modelo compartimental o indivíduo susceptível muda para o estado de infectado e assim pode-se manter a população total constante.

O modelo SI (Suscetível-Infectado) é utilizado para doenças onde o indivíduo, uma vez infectado, não consegue tornar-se imune ou obter a cura da doença, permanecendo infectado até seu óbito (26). No modelo SI (Suscetível-Infectado) está implícita a hipótese da população ser heterogênea em função do seu estado de saúde instantâneo da doença infecciosa estudada pelo pesquisador (107,108,110). A transição de estados dentro desta

população definida nos modelos SI é historicamente representada pelo diferencial de indivíduos nos estados Susceptível e Infectado em cada instante (26,27,107–109,111).

Em 1730 o sobrinho de Jacob Bernoulli, Daniel Bernoulli, desenvolveu o mais célebre modelo matemático para a epidemia da varíola na Europa (26,27,102,107–109).

O modelo de Daniel Bernoulli inaugurou uma série de estudos quantitativos sobre a dinâmica da varíola que em conjunto com o desenvolvimento e aplicação de vacinas culminaram com a erradicação desta doença no mundo (102).

Em 1927 o modelo compartimental SIR permitiu simplificação generalista uma vez delimitada uma área geográfica fixa e estanque. Esta "simplificação generalista" nada mais é que supor que a distribuição de partículas contaminadas nesta área geográfica é igual ao resultado da média de um grande número de medidas feitas aleatoriamente neste espaço.

O modelo SIR, desenvolvido por Kermack e McKendrich (1927, 1932, 1933) (112114), é o modelo mais usual na literatura internacional para modelar epidemias (115–120).

Alguns dos conceitos mais importantes para a epidemiologia que se desenvolveram através destes modelos se fundamentam na teoria "*dependent happings"*, em uma tradução livre para o português *evento-dependente*, desenvolvida pelo Sir Ronald Ross, em 1916 (37). Segundo a teoria "*dependent happings"* a transmissão da doença para um indivíduo ocorre em consequência da presença de outro indivíduo doente na mesma comunidade (37). Muitos métodos foram desenvolvidos para tentar mensurar este efeito, incluindo a infecciosidade, a probabilidade de transmissão, os tipos de contato, os tipos de transmissão e o número de reprodutividade básica (37). Nestes estudos foram desenvolvidos alguns parâmetros fundamentais para explicar a dinâmica das epidemias por modelos compartimentais como é o caso do modelo SIR.

Através do modelo SIR é possível introduzir de maneira simples os principais mecanismos de um processo epidêmico, servindo assim como base para a formulação e o desenvolvimento de modelos mais complexos por seus procedimentos mais gerais na modelagem de epidemias (107–109,111). No período das últimas décadas, após modelagens sobre o HIV, dengue e zika ganharem destaque em revistas internacionais, a modelagem matemática tem adquirido um papel cada vez mais importante para entender o comportamento de epidemias e estudar o efeito de imunidade de rebanho ao se adotar políticas de vacinação (103,118,121,125–129). Outros usos de modelos dinâmicos que merecem ser destacados são os estudos de resistência a drogas (29,125,130–133). Inúmeras modelagens foram desenvolvidas para estudo, controle e vigilância das mais diversas epidemias locais e globais (30,118,121–125).

Um detalhe que é pouco observado em muitos trabalhos e que precisa ser esclarecido é que o modelo SIR não pode ser utilizado sob quaisquer condições. O modelo SIR foi desenvolvido sobre um resultado matemático particular. Para que o modelo SIR

tenha validade é necessário que a população de estudo seja grande.

Pode-se citar como desdobramentos do modelo SIR o número de reprodutividade de uma doença, o teorema do limiar epidêmico, o conceito de força de infecção, a imunidade de rebanho, entre outros.

Lê-se a seguir uma descrição um pouco mais detalhada deste modelo.

O Modelo SIR (Susceptível-Infectado-Removível)

Neste modelo a população pode ser classificada em três compartimentos (S – Susceptível, I – Infectado e R – Removível). Através do modelo SIR é possível introduzir de maneira simples os principais mecanismos de um processo epidêmico. Este modelo historicamente serve de base para a formulação e o desenvolvimento de modelos mais complexos pelos procedimentos mais gerais na modelagem de epidemias (112-114).

(S) a categoria dos susceptíveis, ou seja, dos indivíduos que não estão infectados, mas podem ser infectados;

(I) a categoria dos infectados, ou seja, daqueles indivíduos que são capazes de transmitir a doença aos susceptíveis;

(R) a categoria dos recuperados (ou removíveis/imunes), ou seja, daqueles que já foram infectados pela doença e morreram, se isolaram ou ficaram permanentemente imunes à doença.

Assim, em um instante de tempo t uma população é caracterizada por:

$$N(t) = S(t) + I(t) + R(t) \quad (1)$$

Onde N(t) é o número constante e total de indivíduos da população.

É importante salientar que a classificação não significa uma divisão física da população. Tal abordagem determinística particularmente não considera a existência do espaço entre os elementos da população, sendo esta uma dinâmica do tipo campo-médio, na qual cada indivíduo pode estar a qualquer instante em qualquer lugar (26). O que difere nesse tipo de modelagem são apenas os atributos de cada indivíduo. Isto quer dizer que os indivíduos desta população estão heterogeneamente misturados em um ambiente, permitindo que cada indivíduo de uma classe entre em contato com qualquer outro de outra classe do sistema em qualquer instante (Figura 6).

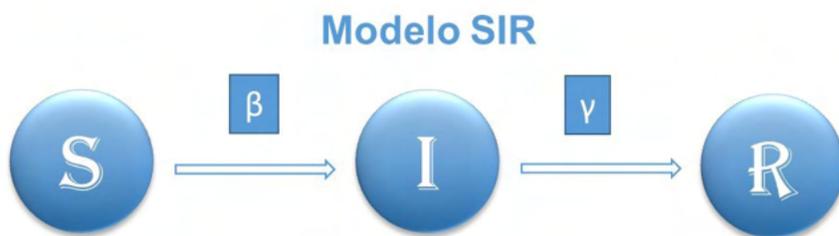



Figura 6 - Esquema do Modelo Compartimental SIR.

Fonte: Elaborado pelo autor.

Com base nisto podem-se entender os mecanismos do modelo através da transição entre esses estados que por sua vez define a dinâmica deste modelo (Figura 6), tomando três hipóteses básicas:

(1) O número de elementos infectados aumenta a uma taxa proporcional ao número de elementos infectantes e susceptíveis. Isto pode ser modelado por $\beta S(t)I(t)$, onde β é uma constante cuja finalidade é a de representar a taxa de infecção no sistema. Isto representa justamente a taxa em que o número de susceptíveis é reduzido em seu compartimento (46).

(2) A taxa em que indivíduos infectados são transferidos para a classe dos recuperados (removidos) é proporcional ao número de infectados e depende da duração da infecção (43).

Isso pode ser modelado por $\gamma I(t)$, onde $\gamma = 1/\tau$ também é uma constante, representando aqui a taxa de recuperação que no caso é justamente o inverso do tempo em que um indivíduo permanece infectado até se recuperar (43).

(3) Considera-se que neste modelo um indivíduo permanece por um tempo de incubação tão curto que ele é desprezível para a dinâmica geral que se pretende modelar, fazendo com que os indivíduos transitem diretamente do estado susceptível para o estado infectado.

As taxas de transições de estado da população (dividida em compartimentos) são representadas pelo sistema de equações diferenciais ordinárias a seguir:

$$\frac{dS(t)}{dt} = -\beta SI \qquad (2)$$

$$\frac{dI(t)}{dt} = \beta SI - \gamma I \qquad (3)$$

$$\frac{dR(t)}{dt} = \gamma I \qquad (4)$$

Onde β e γ são parâmetros de valores positivos.

Da equação (1), temos:

$$N(t) = S(t) + I(t) + R(t) = 1 \quad (1)$$

Implicando em:

$$\frac{dN(t)}{dt} = \frac{dS(t)}{dt} + \frac{dI(t)}{dt} + \frac{dR(t)}{dt} = 0 \quad (5)$$

Portanto a população (N) neste modelo é dada como constante.

Ao adotar este conceito no modelo SIR é preciso estar atento às hipóteses que estão implícitas nesta adoção.

Uma hipótese importante para estruturar um modelo SIR é a definição da *força da infecção* (λ).

A *força da infecção* (λ) é definida como a taxa *per capita* que um indivíduo susceptível contrai a infecção de um indivíduo infectado em um determinado tempo (103). A *força da infecção* (λ=βY) é diretamente proporcional a taxa de *infecção por contato efetivo* (β) (103). Uma forma de entender este conceito consiste em compreender que a *força da infecção* (λ) é formada pela massa de infectados dentre os susceptíveis expostos durante o tempo de exposição na taxa efetiva de *infecções por contato* (β) em um intervalo de tempo considerado.

Em doenças como a rotavirose, diretamente transmissíveis, nas quais as transmissões requerem o contato entre hospedeiro e o patógeno, existem duas hipóteses que podem ser assumidas para a estrutura da transmissão (dependente da frequência ou dependente da densidade da infecção) (103). Estas duas hipóteses consideram como a estrutura da transmissão pode variar em função do tamanho da população (103). A primeira formulação é definida como *dependente da frequência* (λ=βY/N), também denominada por Anderson e May (26-28) como "*proportionated mixing"* e faz referência ao *efeito de ação de massa* (λ=βY), desenvolvido por Hamer em 1906 (103,134). Onde Y é o número de infectados e Y/N = I (proporção de infectados).

A *força da infecção dependente da frequência* assume que a premissa de que a população é homogeneamente misturada no espaço estudado (103). Deriva desta premissa que todos os indivíduos neste espaço têm a mesma probabilidade de ser infectado (103). Isto implica que existe uma média de contatos "k" por unidade de tempo "t" que irá infectar uma fração I = Y/N de indivíduos da população. Portanto, durante um intervalo de tempo infinitesimal (de "t" a "δt"), o número de contatos com infectados é (kY/N x δt) (103). Pode-se definir uma probabilidade de sucesso na transmissão da infecção por contato "c", neste caso, a probabilidade de a infecção não ser transmitida será igual a "1 – c" (103). Logo a

taxa em que os indivíduos susceptíveis não adquiram a infecção independentemente do contato (kY/N x δt), denotado na dedução de Keeling e Rojani (103) por 1 – δq, é:

$$1 - \delta q = (1-c)^{(\frac{kY}{N})\delta t} \quad (6)$$

Keeling e Rojani então definem β = -klog(1-c) e o substituem na equação (6), obtendo:

$$\delta q = 1 - e^{-\beta Y \delta t/N} \quad (7)$$

Afim de converter está probabilidade em uma taxa em que a transmissão ocorre, pode- se expandir o termo exponencial ($e^x = 1 + x + \frac{x^2}{2!} + \frac{x^3}{3!} \ldots$), dividir a equação por δt e fazer o limite de δq/δt tender a δt. Obtendo:

$$\frac{dq}{dt} = \beta Y/N \quad (8)$$

A equação (8) traduz a taxa *per capita* que um indivíduo susceptível contrai a infecção, que é a definição da *força da infecção* (λ). Segundo Anderson e May (26-28) a *força da infecção* mede a probabilidade *per capita* de adquirir a infecção. Expandindo este conceito, a taxa de transmissão para o agregado da população susceptível, temos:

$$\frac{dX}{dt} = -\lambda X = -\beta XY/N \quad (9)$$

Substituindo X/N por S e Y/N por I se estará lidando com frações (ou densidades) populacionais. Adotando esta substituição na equação (9), temos:

$$\frac{dS}{dt} = -\beta IS \quad (10)$$

A segunda formulação é definida como *dependente da densidade* (λ=βY) ou ainda pseudo Ação-de-Massas (103). As diferenças entre dependência da frequência e densidade se tornam cada mais importantes se o tamanho da população varia consideravelmente durante o período estudado ou se a parametrização do modelo se dá entre populações de tamanhos muito distintos (103).

Há uma dualidade de nomenclaturas para Ação-de-Massas (103). Estas nomenclaturas frequentemente causam confusão. Esta confusão se deve a formulação de Hamer em 1906 (134) para o *efeito de ação-de-massa* (λ=βY) (103). A formulação de Hamer não foi a pioneira para descrever o efeito de massa para transmissão de doenças, Sir Ross e McKendrick já haviam iniciado estudos a cerca deste efeito (135). Todavia a similaridade da teoria de Hamer (1896-1906) com a teoria físico-química da “Lei-de-Ação-de-Massas” que foi formulada em 1877 por Guldberg e Waage, que ganhara notoriedade nos meios científicos na época serviu, como metáfora muito esclarecedora para o

entendimento do efeito de ação-de-massa na epidemiologia (135). Todavia, a afirmação de que Hamer se baseou da teoria da "Lei-de-Ação-de-Massas" é especulativa (135). Há ainda outras metáforas da física que podem ser ainda mais explicativas para o *efeito de ação-de-massas*. Uma metáfora muito apropriada são as que envolvem a primeira e as leis da termodinâmica. Nesta abordagem se pode expressar conceitos tais como a mudança de estado, a transferência de massa de um compartimento a outro, a entropia do sistema considerado e possíveis condições isoentrópicas. Um exemplo desta metáfora que já foi aplicado com sucesso para o estudo *epidemiométrico*[3] da tuberculose no Brasil por Ruffino-Netto e Arantes (136-138) e que pode ser explorado para outros estudos em epidemiologia.

O modelo define compartimentos como estados da história natural da tuberculose (136-138). Ruffino-Netto e Arantes (136-138) utiliza a analogia da variação de pressão em um sistema para explicar a mudança de estados da tuberculose em indivíduos *virgens-deinfecção*. *Virgens-de-infecção* é um conceito epidemiológico que categoriza os indivíduos que que nunca tiveram contato com a infecção (136-138). Em seu modelo Ruffino-Netto (136 - 138) classifica o *risco de infecção per capita*, porém, obtido por uma elaboração pautada em conceitos da física. O resultado pode-se analisar a seguir:

$$r = \frac{1}{T} ln \frac{S_0}{S} - \mu \qquad (11)$$

Onde T é o intervalo de tempo considerado.

A hipótese de infecção de maior adoção, considera o número médio de contatos de um indivíduo *per capita* por unidade de tempo ($\lambda(t) = \frac{I(t)}{N}$) (103). Esta hipótese tem ampla adoção por que muitas vezes é muito difícil definir o *espaço de probabilidades* que leva a constituição da *probabilidade de infecção por contato* (103).

A *força da infecção* é correntemente utilizada para diferenciar o efeito da infecção em diferentes classes da população, como faixas etárias, gênero e etc. Trata-se de uma medida que pode auxiliar a tomada de decisão em relação a população alvo de uma ação de controle de uma epidemia.

A incidência da doença no modelo SIR é a taxa pela qual os susceptíveis se tornam infectados.

$$\frac{dI(t)}{dt} = \beta SI - \gamma I \qquad (12)$$

Esta equação pode ser escrita de outra forma:

$$\frac{dI(t)}{dt} = I(\beta S - \gamma) \qquad (13)$$

3 Ruffino-Netto e Arantes cunham o termo "modelos epideométricos" para modelos matemáticos que pudessem quantificar, simular e prever os resultados da epidemia de tuberculose a longo prazo.

A prevalência no período pode ser calculada pela seguinte expressão:

$$I(t) = \int I(t)(\beta S(t) - \gamma)\, dt \tag{14}$$

Outra perspectiva interessantes para estudar I(t), lembrando que I(t) representa o número de infectados no instante t e portanto a prevalência da doença neste instante na dinâmica do modelo em questão, é sob a perspectiva das influências que ela pode sofrer com a periodicidade da infecção **(γ)**. Para isto, vamos considerar as condições iniciais nas quais uma proporção populacional I(0) da população é infectada em uma proporção da população de susceptíveis S(0) e aplicar estas condições na equação (6). Na Figura 8 se ilustra como a dinâmica da infecção se altera com a periodicidade da infecção **(γ)**. Mas antes desta análise vejamos a dinâmica geral de um modelo SIR (Figura 7).

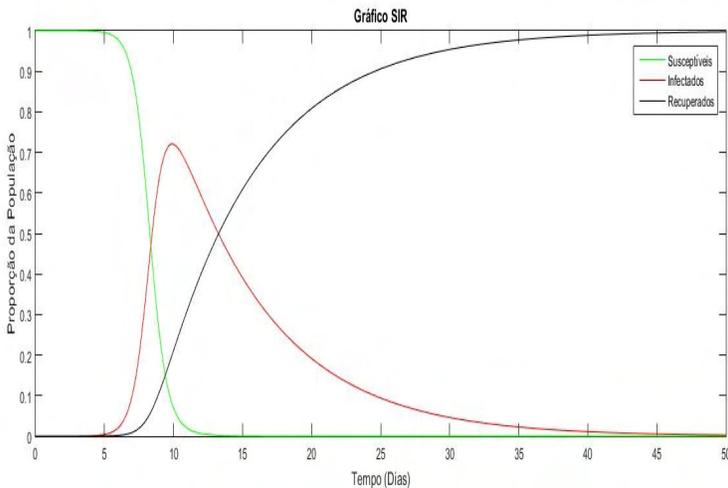



Figura 7 - Modelo SIR (β = 1.81 e γ = 0,1428).

Fonte: Elaborado pelo autor.

Na Figura 7 há uma ilustração do modelo SIR, considerando as taxas de infecção e de recuperação β = 1.81 e γ = 0,1428, respectivamente. Nesta ilustração, executada no Matlab 2015a, utilizando o exemplo da referência (103) para o SIR, são desenhadas as curvas da proporção de susceptíveis, infectados e recuperados da população no decorrer dos dias, considerando a introdução de um indivíduo infectado em uma população de susceptíveis. A curva de susceptíveis cai enquanto a curva de infectados sobe até atingir um patamar de surto da epidemia. Este patamar é estabelecido pela taxa de transmissão da doença e também pela barreira de contato que os indivíduos não susceptíveis impõem a transmissão da doença. Este fenômeno, muitas vezes chamada imunidade de rebanho ou imunidade coletiva será detalhado mais adiante. Na medida em que a proporção de

susceptíveis vai se esgotando a infecção tende a desaparecer, até que hajam apenas indivíduos no compartimento de recuperados.

Uma variação na taxa de transmissão da doença altera não somente o tamanho do pico epidêmicos como também o momento em que ele ocorre.

Esta variação ocorre em formato de curva porque a probabilidade de infecção por contato quanto a população é muito grande se aproxima de uma série infinita que se aproxima aos logaritmos de John Naiper, mais tarde, definido por Jacob Bernoulli como uma constante "e", ou, número de Euler. O número de Euler é um número irracional, com uma componente real e uma componente complexa. Este fato tem implicações importantes para a simulação numérica que serão suscintamente discutidas neste trabalho.

Neste contexto a curva de infecção no modelo SIR pode ser considerada uma Função Logística Diferencial.

No modelo SIR a curva de infecção varia de acordo com a taxa de transmissão da infecção, conforme comentado anteriormente, e com a taxa de recuperação. Para a rotavirose esta é uma perspectiva interessante a ser estudada, pois, hoje há diferentes terapias para o tratamento da rotavirose (hidratação, reposição eletrolítica, suplementação com Zinco, Nitazoxanide, pré-bióticos entre outros) que podem diminuir o período de recuperação.

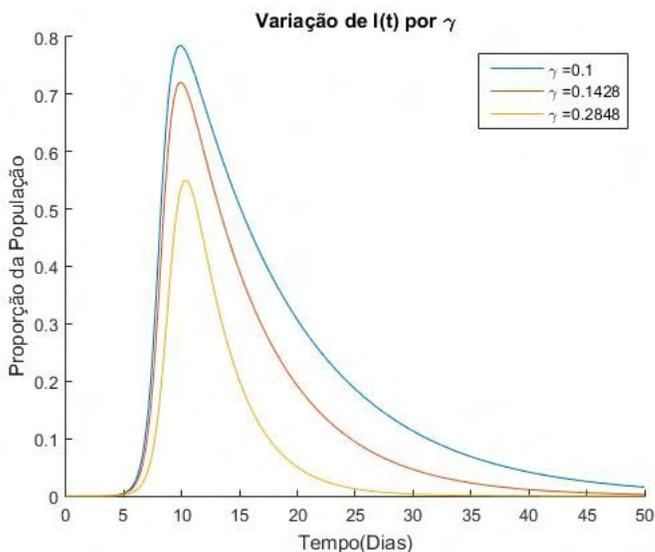



Figura 8 - Prevalência e Incidência da doença na população, para diferentes periodicidades de infecção (γ).

Fonte: Elaborado pelo autor.

Deve-se ter em consideração o significado biológico do período da infecção que é expresso matematicamente por $\gamma=1/\tau$; onde (τ) representa o tempo médio de duração da infecção, tempo no qual a infecção pode ser transmitida a um indivíduo susceptível. Partindo desta relação pode-se afirmar, pelos gráficos da (Figura 8), que quanto maior a duração do período infeccioso, maior será a prevalência da doença na população, maiores serão os picos epidêmicos e o pico epidêmico ocorrerá mais cedo.

Aproveitando este mesmo modelo, podem-se identificar quais condições são necessárias para que uma epidemia possa se estabelecer. Manipulando as equações (2) e (3), pode-se descrever o critério para que o número de infectados não cresça, ou seja para que a incidência da doença não cresça com o passar do tempo:

$$\frac{dI(t)}{dt} = (-1 + \frac{\gamma}{\beta}\frac{1}{S(t)})\frac{dS(t)}{dt} < 0 \qquad (15)$$

Tal relação se satisfaz quando $S(t) < \frac{\gamma}{\beta}$, em particular para $S(0) < \frac{\gamma}{\beta}$ a epidemia não se estabelece.

Para um melhor entendimento deste critério, será apresentado o conceito de número de reprodução básica (R_0) (44). Trata-se de um parâmetro adimensional que fornece o número de casos secundários gerados por um infectante enquanto ele está em seu período infeccioso.

Para o modelo em estudo, pode-se descrevê-lo da seguinte forma:

$$R_0 = \frac{\beta}{\gamma} \qquad (16)$$

É uma medida complexa e muitas vezes difícil de ser compreendida e modelada, porém importante para a modelagem de epidemias principalmente quando se parte do pressuposto compartimental, já que a mesma é capaz de resumir várias propriedades interessantes do sistema adotado (21,26-28, 109). A figura a seguir ilustra como os valores de R_0 se modificam em função dos parâmetros do modelo SIR.

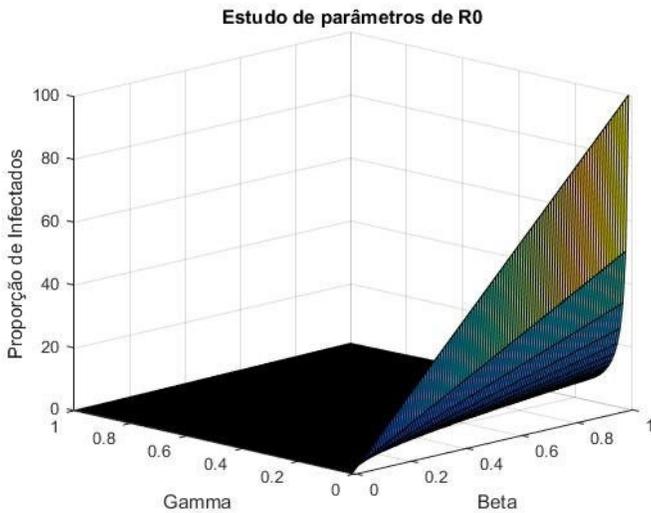



Figura 9 - Estudo da variação de Gamma (γ) e Beta (β).

Fonte: Elaborado pelo autor.

Na Figura 9 há uma variação de ambos parâmetros do modelo SIR, "β" e "γ", nos valores de 0 a 1. Esta é uma variação ampla que contem valores que não tem significado biológico, tais com "γ=0", porém ilustra o impacto da variação dos parâmetros na proporção de infectados. A figura exemplifica a não linearidade e a complexidade do valor de R_0, assim como o seu impacto na proporção de infectados.

Outra forma de se analisar o R_0 é aquela na qual se assume um valor crítico S_T que satisfaça o critério para que a doença pare de se alastrar e S como o número de susceptíveis da população, assim, pode-se escrever:

$$R_0 = \frac{S}{S_T} \Rightarrow R_0 < 1 \qquad (17)$$

Ou seja, R_0 é dado nesse modelo pela razão entre o número de susceptíveis na população e a densidade limiar necessária para a persistência da doença. Esse resultado pode ser derivado de uma maneira mais geral e é conhecido como teorema do limiar epidêmico (2628,103).

O gráfico da (Figura 10) ilustra as propriedades dessa grandeza, no qual podem ser observados os efeitos provocados à medida que o valor de R_0 é aumentado.

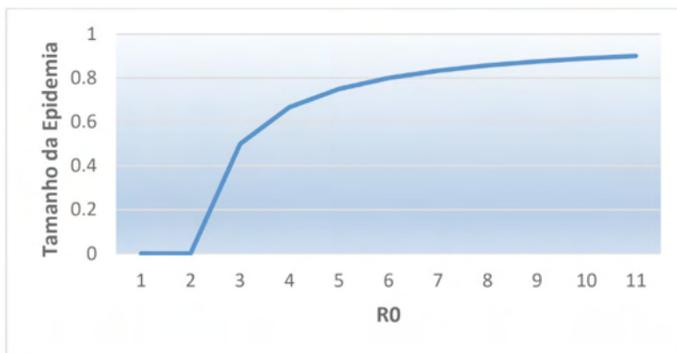



Figura 10 - Fração infectada da população em uma epidemia em função do número de reprodução básica R0.

Fonte: Elaborado pelo autor.

Para o valor de transmissibilidade definido como $R_0 = 1$ também fica claro que nos cenários em que $R_0 < 1$ a epidemia não persiste, o que é de certa forma razoável visto que ela só poderia ser propagada a partir do momento em que um indivíduo infectado é capaz de infectar no mínimo um indivíduo da população enquanto em seu período infeccioso. Em outras palavras, se cada infectado não consegue infectar nenhum susceptível da rede durante seu período infeccioso, logo a doença não é transmitida (17).

O modelo SIR deu origem a outros modelos com o intuito de estudar as mais variadas doenças. Em alguns casos há a definição de novos parâmetros, a adoção de novos termos e a inserção de outros compartimentos, porém os conceitos definidos pelo SIR são transpostos.

Efeitos da Vacinação

Supondo que se deseja saber qual a fração mínima da população p que deve ser imunizada para que a vacinação elimine a doença. Isso significa retirar uma fração p de susceptíveis:

$$S_0 = 1 - p \tag{18}$$

Da definição do Teorema do Limiar, tem-se:

$$R_0 < 1 \tag{19}$$

Assim o número de reprodutividade efetiva deve pode ser representado por:

$$R = R_0(1 - p) < 1 \tag{20}$$

Então se pode extrapolar o resultado da equação (11) para calcular a proporção mínima (p_{min}) de indivíduos imunizados para que a doença passe do limiar de persistência

para o limiar de erradicação.

$$p_{min} = 1 - \frac{1}{R_0} \tag{21}$$

A partir desta equação fica clara a relação que existe entre a proporção mínima de indivíduos da população a ser vacinada (p_{min}) e o número básico de reprodutividade da doença. A seguir pode-se analisar graficamente como se dá esta relação (Figura 11).

Figura 11 - Ilustração do Limiar de Persistência ou Erradicação da Doença.

Fonte: Elaborado pelo autor.

Observa-se na Figura 11 que a proporção é perfeitamente previsível até atingir uma proporção limite, no caso 60%, após este limiar a proporção de vacinados contribui mais consideravelmente para a erradicação da doença. Isto ocorre em função do efeito de imunidade de grupo que uma comunidade adquire uma vez imunizado um de seus indivíduos (46).

A lógica associada a este conceito é a de que a transmissão da doença depende do número de contatos de um indivíduo infectado com um indivíduo suscetível (26-28,37). A Figura 12 ilustra como este fenômeno se dá em uma comunidade.

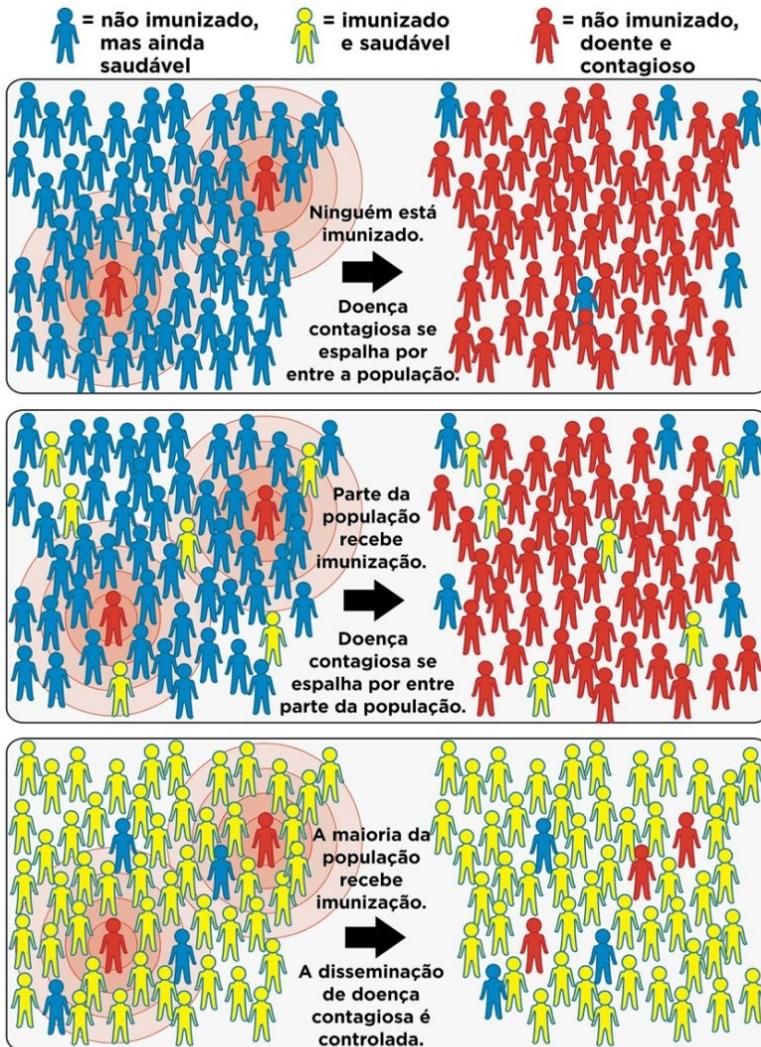



Figura 12 - Ilustração do processo de Imunidade de Rebanho (139).

Fonte: Ilustração do NIAD (2015) com tradução do Departamento de Estado dos EUA.

A Figura 12 mostra três cenários da dinâmica de uma doença infecciosa, no primeiro cenário se vê uma foto da dinâmica da epidemia em seu início no qual a grande maioria da população é susceptível a uma determinada doença e que começam a surgir os primeiros casos, este cenário também é válido para doenças às quais após a infecção os indivíduos não desenvolvem imunidade; no segundo cenário há uma proporção de indivíduos com imunidade a doença, porém, estes indivíduos compõem uma fração pequena da população e tem como resultado da dinâmica algo parecido com o primeiro cenário, com a diferença de que os indivíduos imunes se mantêm inalterados em seu estado de saúde. Todavia quando

se observa o terceiro cenário verifica-se um resultado muito interessante em relação aos dois anteriores, pois se observa que a figura quase não se altera com o aparecimento de novos indivíduos infectados na comunidade.

Uma vez imunizado um indivíduo da comunidade as chances de contato entre um indivíduo infectado e um indivíduo susceptível caem, como uma espécie de barreira de contato entre os indivíduos infectados com os susceptíveis (26-28,37).

Conclui-se, por conseguinte, que haverá de existir um número de pessoas imunizadas grande o suficiente para diminuir em muito a transmissão da doença de um indivíduo infectado para um susceptível sem que seja necessária a imunização de 100% dos indivíduos susceptíveis de uma dada comunidade.

Logo uma campanha de imunização que visa controlar uma epidemia não necessita ter obrigatoriamente como meta a vacinação de 100% dos indivíduos susceptíveis, o que muitas vezes é inviável, além de trazer um ônus desnecessário para a sociedade e expor um maior número de pessoas aos efeitos adversos das vacinas.

Ao que tange a rotavirose, Pollard et al. (31) fizeram um trabalho de revisão sistemática que considerou artigos científicos do período de 2008 a 2014, para medida de impacto da vacina em crianças menores de um ano. Este trabalho estimou o efeito de imunidade de rebanho para os EUA em 22% e para América Latina em 24,9% (31).

Modelo SIR com Demografia

A partir do modelo SIR foram desenvolvidos conceitos que contribuem para o estudo das epidemias. No entanto o modelo SIR básico é importante para o estudo de epidemias nas quais não é relevante a influência de nascidos ou mortos na população (103). Para epidemias nas quais os processos demográficos são relevantes, Kermack e McKendrick desenvolveram outros dois trabalhos a serem acrescidos aos resultados do modelo SIR de 1927 (113,114). Este incremento do modelo SIR por seus criadores se deu para o estudo da influência de recém-nascidos no compartimento de Susceptíveis para estudo da Endemia (113,114).

A técnica mais simples e comum para introduzir o processo demográfico no modelo SIR consiste em adotar uma taxa de mortalidade (μ) e uma taxa de natalidade (v) no sistema (103). Ou ainda adicionar a expectativa de vida dos indivíduos da população ($1/\mu$) (103). O modelo SIR com demografia considera então que a população sofre uma taxa de mortalidade média (μ) (103,107,108,111). Uma vez que a o modelo SIR considera a população como constante, se assume que a taxa de nascimento média (v) é igual a taxa de mortalidade média (μ) (107,108). Adotando estas premissas se pode observar o seguinte esquema de fluxo do modelo:

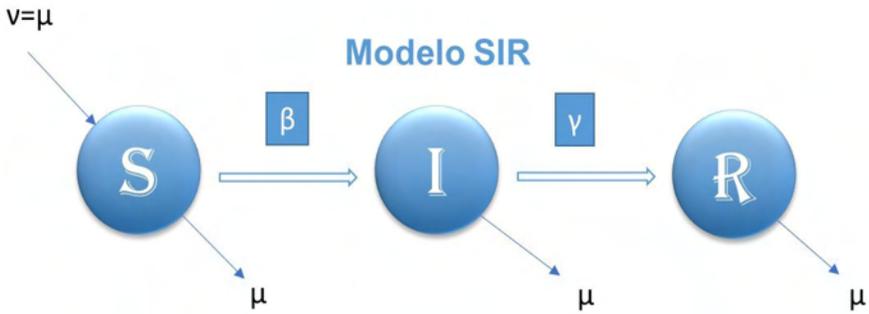



Figura 13 - Esquema do Modelo SIR com Demografia.

Fonte: Elaborado pelo autor.

Fazendo uma generalização do modelo SIR, ainda podemos escrever:

$$\frac{dS(t)}{dt} = \mu - \beta SI - \mu S \tag{22}$$

$$\frac{dI(t)}{dt} = \beta SI - \gamma I - \mu I \tag{23}$$

$$\frac{dR(t)}{dt} = \gamma I - \mu R \tag{24}$$

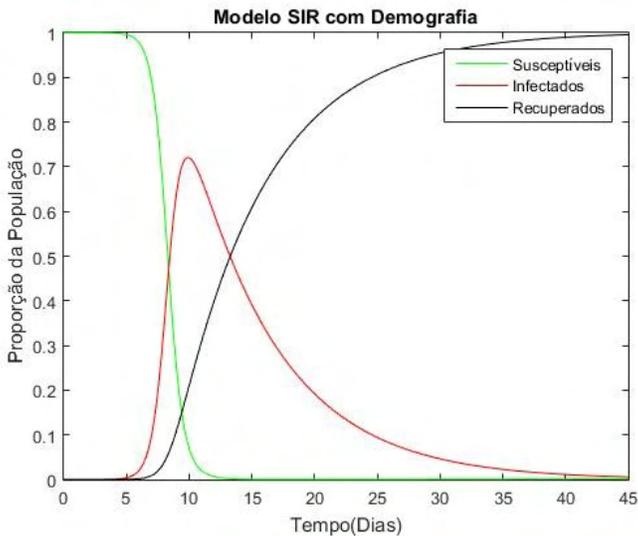



Figura 14 - Modelo SIR com Demografia (β = 1,81; γ = 0,1428; μ = 0,0001).

Fonte: Elaborado pelo autor.

Neste modelo endêmico o R_0, que passa a ser:

$$R_0 = \frac{\beta}{\gamma + \mu} \tag{25}$$

O resultado do R_0 do modelo SIR com Demografia tem em geral um resultado muito similar ao R_0 do modelo SIR simples, apenas ligeiramente inferior.

Modelos sem imunidade adquirida

Em algumas doenças a imunidade natural conferida pela infecção é permanente. Em outras doenças a imunidade permanente é obtida através da vacinação (19). Há ainda condições em que o período em que a vacina induz a imunidade é tão grande que a imunização pode ser considerada permanente (122,123). Para estes casos este modelo dinâmico de uma infecção com controle por vacinação pediátrica tem aplicação direta. Já em outro grupo de doenças a imunidade temporária conferida é muito pequena e a chance de reinfecção é muito grande. nestes casos são utilizados os modelos SIS ou o modelo SIRS (43). Para doenças como a infecção natural de rotavirose pode-se utilizar o modelo SIS (Suscetível-InfectadoSuscetível), pois não há imunidade do indivíduo após a doença (103). No modelo SIS os indivíduos passam a classe dos infectados pelo contato com indivíduos já infectados e, após um período de tempo (período de infecção), passam a ser suscetíveis novamente (103,107– 109,111).

MATERIAIS E MÉTODOS

1 | FONTE E ANÁLISE DE DADOS

O método para a obtenção de dados foi baseado no segundo cenário do artigo publicado em 2015 por Teles et al. (12). Neste cenário a população de estudo é constituída de crianças entre 0 e 4 anos de idade do Estado de São Paulo. Os desfechos avaliados foram as internações e a mortalidade por “infecções intestinais especificadas virais e outras” (CID-10 A08), para os anos de 2000 a 2016. Os dados de internação foram obtidos através do Datasus/Tabnet pela seleção de dados de internação (AIH aprovadas) pela população, CID´s e anos citados, para a unidade da federação do Estado de São Paulo para ambos os sexos. A segurança da vacina foi estimada pela análise da ocorrência de intussuscepção. Fez-se o uso de dados de CID-10 K56. Os dados de CID-10 K56 também foram coletados através do Datasus/Tabnet pela seleção de dados de internação (AIH aprovadas) para os mesmos cenários de internação por rotavirose. A análise consistiu na avaliação da variação da internação por CID-10 K56 com o avanço da campanha vacinal em relação ao período anterior a campanha de vacinação. Este resultado foi comparado com o risco de intussuscepção apresentado pelo fabricante da vacina. A cobertura de vacinal do Estado de São Paulo foi coletada no Datasus através do SIPNI.

2 | MODELO DA EPIDEMIA

Tendo em vista questões de política pública para a imunização contra o rotavírus tentou-se adaptar alguns modelos matemáticos de dinâmica da transmissão de epidemias para simular o efeito das vacinas de rotavírus na População do Estado de São Paulo.

Para isso foram parametrizados os dados da disseminação do Rotavírus e da sua vacinação.

Através da revisão bibliográfica e da análise quantitativa dos dados disponíveis sobre a rotavirose no Brasil foram elaboradas uma série de hipóteses que serviram como a *priori* para o desenvolvimento do modelo de rotavirose. A seguir irá se expor estas hipóteses.

A infecção ocorre em função do contato do indivíduo com *fômites*, transmissão horizontal direta imediata e mediata.

A taxa de infecção por contato é historicamente designada por (β) (37). Dada a propriedade de infecção por contato, quanto maior a densidade de partículas contaminadas maior deverá ser o número de infectados (37). Além da propriedade comum a todas infecções por contato extrai-se da literatura que a rotavirose se diferencia de acordo com o ambiente em dois perfis principais, o perfil urbano e o perfil rural (42). Presume-se que o ambiente rural seja mais susceptível a epizootias em comparação com o ambiente urbano (42,52,53,60).

A Região Geográfica do Estado de São Paulo foi adotada como espaço para o

estudo do modelo com a premissa de ser tipicamente urbano, com influência irrelevante de epizootias.

A calibragem dos parâmetros do modelo utilizou a referências da literatura (140), na qual se lê a probabilidade de internação por rotavirose nos EUA, para estimar o β. Para estimar a periodicidade da infecção (τ), tomou-se como referência diversas fontes da literatura que levam a concluir que a rotavirose tem um período de incubação de 1 a 2 dias com episódios sintomáticos e infecciosos que vão de 3 a 10 dias do período de infecção (3,4,7,42,45). Portanto a periodicidade da infecção (τ) presumido foi de 7 dias. Sendo $\gamma = 1/\tau$ assumimos que $\gamma = 1/7 \sim 0.1428$.

A *força da infecção* (λ) frequentemente varia de acordo com a faixa etária (103). A rotavirose apresenta uma maior taxa de infecção em crianças até 24 meses, direcionando a massa de infectados (3,7).

O período temporal para o estudo do modelo foi definido entre os anos de 2000 a 2016 para os dados demográficos, de internação hospitalar por rotavirose, mortalidade por rotavirose e cobertura vacinal. Este período abrange os períodos pré-vacina e pós-vacina no Brasil (12).

Do ponto de vista populacional foi adotado o mesmo caso especial descrito no modelo SIR no qual a população é considerada heterogênea e distribuídas em três classes disjuntas: a classe dos Susceptíveis (S); a classe dos Infectados (I); e a classe dos imunes (R).

Como premissa o modelo se assume as classes (S), (I) e (R) estão homogeneamente distribuídas no espaço.

Para estimar a mortalidade da População se fez uso dos dados disponíveis no Datasus para mortalidade no Estado de São Paulo da mortalidade geral da população do Estado de São Paulo e da infantil de 0 a 5 anos no período de 2000 a 2016.

O modelo foi comparado com a tendência dos dados de internação por rotavirose comparada com a dinâmica projetada para os dois períodos distintos, o período pré-vacinal (2000-2005) e o período pós-vacinal (2008-2016). Os dados dos anos de 2006 e 2007 foram descartados, pois são um período de transição. As internações por gastroenterites infecciosas de 2006 e 2007 não refletem a média do período de 2000-2005 nem o período de 2008-2016.

Além deste fator o período de 24 meses é um período pequeno para que seja calculada uma média de cobertura de vacinação com acurácia, pois a variação da cobertura de vacinação nos meses de 2006 e 2007 foi muito grande.

Período de 2000-2005

O período do ano de 2000 até o começo do ano de 2006 compreende um período

no qual ainda não havia sido adotada uma campanha massiva de vacinação contra o rotavírus, logo a doença seguia o curso de infecção natural. Da literatura temos que o modelo dinâmico que representa a transmissão natural da rotavirose é o modelo SIS (103). Logo o modelo SIS foi o modelo escolhido para o estudo deste período. Um esquema de fluxo deste modelo pode ser mostrado na ilustração a seguir.

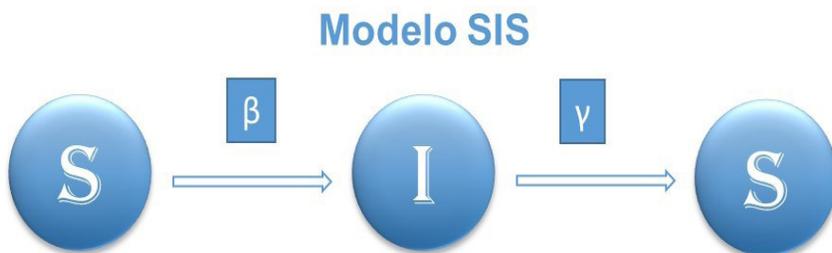



Figura 15 - Esquema do Modelo SIS.

Fonte: Elaborado pelo autor.

O modelo SIS é representado pelo seguinte par de equações diferenciais ordinárias:

$$\frac{dS(t)}{dt} = \gamma I - \beta IS; \quad (26)$$

$$\frac{dI(t)}{dt} = \beta IS + \gamma I \quad (27)$$

Onde S+I=1; S e I são números positivos. Sendo assim, temos:

$$S = 1 - I \quad (28)$$

Substituindo a equação (31) na equação (30) e adotando R_0 tal como definido por Kermack e McKendrick, equação (8), temos a incidência:

$$\frac{dI(t)}{dt} = (\beta - \beta I - \gamma)I = \beta I(\left(1 - \frac{1}{R_0}\right) - I) \quad (29)$$

Entretanto o modelo SIS têm suas particularidades. No modelo SIS, mesmo sem considerar o incremento de recém-nascidos no compartimento de Susceptíveis a doença não se extingue (103). Vejamos na análise de estabilidade (S=0 e I=0) deste modelo estas particularidades:

$$\frac{dI(t)}{dt} = (\beta - \beta I - \gamma)I = 0 \quad (30)$$

$$(\beta - \beta I - \gamma)I = 0 \quad (31)$$

$$(\beta - \beta I - \gamma) = 0 \quad (32)$$

$$1 - I - \frac{\gamma}{\beta} = 0 \quad (33)$$

$$-I - \frac{1}{\mathrm{R0}} = -1 \quad (34)$$

$$I = 1 - \frac{1}{R0} \quad (35)$$

Verifica-se neste modelo que R_0 assume apenas valores maiores que 1 para as condições de estabilidade do sistema. A interpretação biológica desta propriedade é a de que as doenças que tem estas características de reinfecção não são passíveis de desaparecer naturalmente, apenas de assumir um caráter endêmico ou de surto. Por não haver indivíduos imunes a doença, a presença de um único infectado na comunidade impede a sua erradicação.

Desta forma, pode-se sumarizar as características do modelo SIS para o período de 2000 a 2005 conforme o quadro a seguir (Quadro 1):

Motivação	Local	Período	Fatos Relevantes	Conceitos Epidemiológicos	Método
Rotavirose	Estado de São Paulo (Brasil)	2000-2016	Microparasita (Vírus); Transmissão Direta e Horizontal; Influência Ambiental; Influência do Estado Nutricional; Influência do meio social.	Efeito de Imunidade de Rebanho; Teorema do Limiar Epidêmico; número básico de reprodutividade.	Modelo SIS

Quadro 1 - Resumo do Modelo SIS.

Fonte: Elaborado pelo autor.

Período de 2008-2016

O período de 2008 a 2016 considera um período em que a campanha vacinal contra a rotavirose já está em seu período pleno, pós transição (período de 2006-2007), e, portanto, tende a mostrar mudanças na dinâmica da epidemia dada a introdução da vacina. Para este período específico um novo modelo deverá ser introduzido.

Modelo de Vacinação Pediátrica

O modelo de vacinação pediátrica é fundamentado nos conceitos bem estabelecidos por Kermack e McKendrick em 1927, 1932 e 1933 (134–136), porém com a admissão

de conceitos controle de epidemia por vacinação neonatal, Earn et al.(141). A admissão de conceitos de controle consiste na expansão do modelo SIR para incluir a vacinação profilática de recém-nascidos incluindo uma proporção “p” de recém-nascidos que vão receber a vacina e ir para o compartimento de Recuperados / Vacinados (R) (103,141).

Esta extensão do modelo SIR adiciona dois novos termos às equações que representam os compartimentos S (Susceptíveis) e R (Recuperado). Estes termos incorporam os parâmetros de recém-nascidos (v) e a proporção de recém-nascidos imunizados (p). Uma vez que a população é dada como constante o parâmetro recém-nascido (v) deve ser igual a taxa de mortalidade da população (μ). Neste modelo o termo (υ(1-p)) representa a proporção de recémnascidos que não foi imunizada que incrementa o compartimento dos susceptíveis e o termo (υp) representa a proporção de recém-nascidos adicionada ao compartimento de recuperados pela campanha de vacina (103,141).

$$\frac{dS(t)}{dt} = \upsilon(1-\mathrm{p}) - \beta\mathrm{IS} - \mu\mathrm{S} \tag{36}$$

$$\frac{dI(t)}{dt} = \beta\mathrm{SI} - (\gamma + \mu)\mathrm{I} \tag{37}$$

$$\frac{dR(t)}{dt} = \gamma\mathrm{I} + \upsilon\mathrm{p} - \mu\mathrm{R} \tag{38}$$

Onde S, R, e I são valores positivos, $S + I \leq 1$ e $0 \leq p \leq 1$.

Esta modificação explora uma mudança linear de variáveis: $S = S'(1 - p)$, $I = I'(1 - p)$ e $R = R'(1 - p) + (v/\mu)p$ (141). Adotando esta transformação linear no sistema de equações diferencias ordinárias advindas do modelo SIR, temos:

$$\frac{(1-p)dS'}{dt} = \upsilon(1-\mathrm{p}) - (\beta\mathrm{I}'(1-\mathrm{p}) + \mu)\mathrm{S}'(1-\mathrm{p}) \tag{39}$$

$$\frac{(1-p)dI'}{dt} = \beta\mathrm{S}'\mathrm{I}'(1-\mathrm{p})^2 - (\gamma + \mu)\mathrm{I}'(1-\mathrm{p}) \tag{40}$$

$$\frac{(1-p)dR'}{dt} = \gamma\mathrm{I}'(1-\mathrm{p}) + \upsilon\mathrm{p} - \mu\mathrm{R}'(1-\mathrm{p}) - \upsilon\mathrm{p} \tag{41}$$

O sistema de equações pode ser simplificado pela divisão de todos os termos da equação por $(1 - p)$:

$$\frac{dS'}{dt} = \upsilon - (\beta(1-p)I' + \mu)S' \tag{42}$$

$$\frac{dI'}{dt} = \beta(1-p)S'I' - (\gamma + \mu)I' \tag{43}$$

$$\frac{dR'}{dt} = \gamma I - \mu R' \tag{44}$$

Fazendo esta transformação se observa que o resultado é muito similar ao sistema de equações do modelo SIR com Demografia, sendo a única alteração a substituição de β por β(1 – p).

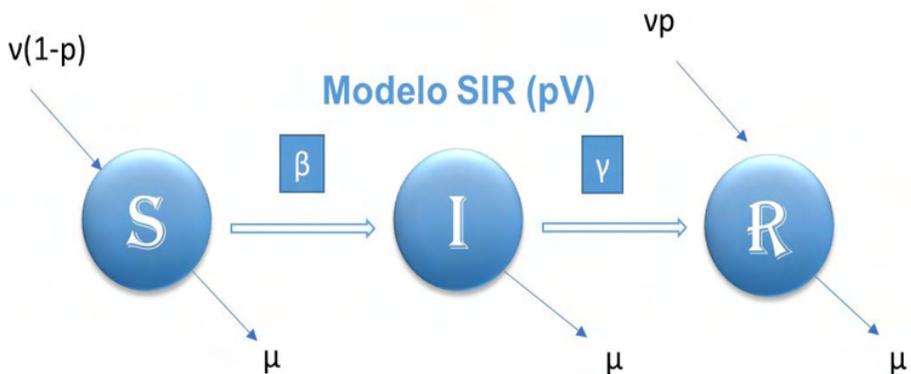



Figura 16 - Esquema do Modelo SIR com controle por Protocolo de Vacinação.

Fonte: Elaborado pelo autor.

Neste modelo o R_0 tem um comportamento variável em relação a proporção de crianças imunizadas. Pois, sendo R_0 e R_0':

$$R_0 = \frac{\beta}{\gamma + \mu} \tag{45}$$

$$R_0' = \frac{(1-p)\beta}{\gamma + \mu} \tag{46}$$

Temos,

$$R_0' = (1 - p)R_0 \quad (47)$$

Este modelo representa uma simplificação no sistema através de uma forma de controle que apenas move os indivíduos recém-nascidos de um compartimento para outro, sem o acréscimo de um novo compartimento de indivíduos vacinados, evitando complexidade e conferindo maior confiabilidade.

Este modelo evita a estratificação etária “age-structured model” fazendo o uso de uma população alvo para o controle da epidemia. Uma explicação mais detalhada sobre esta técnica de modelagem pode ser encontrada no capítulo 8, página 293, do livro “Modeling Infectious Diseases in Humans and Animals” de Matt J. Keeling e Pejman Rohani como “SIR model with paediatric vaccination” (103). Keeling e Rohani propõem uma série de exercícios de simulação numérica e disponibilizam códigos fonte exemplos dos modelos discutidos em seus capítulos (103). O código fonte disponibilizado para exercício de simulação do capítulo 8 foi utilizado como base para simulação no Matlab 2015a, software disponibilizado pela USP.

Este modelo projeta a variação da incidência e da prevalência da doença em uma população pediátrica em função de uma campanha de vacinação neonatal. As projeções do modelo dinâmico podem ser estudadas para diferentes cenários. Estes cenários incluem diferentes proporções da população para a campanha de vacinação. Com isto é possível mensurar qual é a proporção da população a ser imunizada para que a rotavirose alcance a estabilidade com a menor quantidade de infectados possível (103).

Efetividade da vacina

Nas décadas de 1980 e 1990 a indústria farmacêutica desenvolveu uma grande variedade de vacinas contra a SIDA também conhecida como AIDS. A aplicação destas vacinas mostrou a possibilidade de falha em determinados cenários. Em 1993 Mclean e Blower (122) desenvolveram um modelo para estimar o impacto da imperfeição da vacina na cobertura vacinal. O modelo de McLean e Blower (122) também leva em consideração que a vacina não terá efeito em uma proporção dos vacinados “ε” (efeito “take”); que a vacina pode apenas reduzir a probabilidade de infecção por contato a uma dada taxa “Ψ” (efeito “degree”); que há um tempo médio de proteção pela vacina “ω” (efeito “duration”); que a taxa de nascimentos é igual a de óbitos (v=μ); e a proporção de vacinados dada por “p”; além das mesmas premissas do modelo SIR (122). Como consequência direta do modelo desenvolvido por se pode utilizar o conceito de reprodutividade efetiva da doença dada a campanha de vacinação por:

$$R_{ef.vac} = R_0[1 - p\frac{\varepsilon\Psi\mu}{(\mu + \omega)}] \quad (48)$$

Logo, é possível mensurar o impacto da imperfeição da vacina através de um novo parâmetro “ϕ” que sumariza os três efeitos da vacina (“take”, “degree” e “duration”).

$$\phi = \frac{\varepsilon \Psi \mu}{(\mu + \omega)} \quad (49)$$

O resultado concreto de uma campanha de vacinação, definido presentemente como efetividade da vacina na população é limitada pelo teorema do limiar da reprodutividade da doença e também pela eficácia da vacina para a imunogenicidade. Logo o valor de p_{min} pode ser corrigido pela seguinte equação para obter a efetividade da campanha vacinal:

$$p_{min} = \frac{\left(1 - \frac{1}{R_0}\right)}{\phi} \quad (50)$$

A título de exemplo se propõem uma situação hipotética de uma doença qualquer que têm a possibilidade de ser contendida por meio de uma campanha de imunização por vacina específica. Supondo que esta doença tenha a propriedade de $R_0 = 4$ e supondo que a vacina para esta doença tenha uma eficácia seja de 85%. Seria possível para este caso o seguinte cálculo:

$$p_{min} = \frac{\left(1 - \frac{1}{4}\right)}{0,85} = \frac{0,75}{0,85} = 0,88 \quad (51)$$

Para este exemplo, temos que, para impedir a disseminação da doença na população com uma vacina de eficácia de 85% na imunização, seria necessária uma cobertura vacinal da população igual ou maior que 88% das pessoas.

Supondo agora que outra vacina fosse desenvolvida para esta mesma doença, com custo atrativo, porém com uma eficácia menor, de 75%:

$$p_{min} = \frac{\left(1 - \frac{1}{4}\right)}{0,75} = \frac{0,75}{0,75} = 1 \quad (52)$$

A cobertura vacinal teria que ser de 100% da população, o que envolveria um esforço e um custo consideravelmente maior.

Pode-se sumarizar as características do modelo de vacinação para o período de 2000 a 2005 conforme o quadro a seguir (Quadro 2):

Motivação	Local	Período	Fatos Relevantes	Conceitos Epidemiológicos	Método
Rotavirose	Estado de São Paulo (Brasil)	2000-2016	Microparasita (Vírus); Transmissão Direta e Horizontal; Reinfecção; Influência Ambiental; Influência do estado nutricional; Influência do meio social.	Efeito de imunidade de rebanho; Teorema do limiar epidêmico; número básico de reprodutividade; proporção crítica de vacinados; efetividade da vacina.	Modelo SIR, com controle por Vacinação Neonatal.

Quadro 2 - Resumo do Modelo de Vacinação.

Fonte: Elaborado pelo autor.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Nesta seção serão apresentados os resultados e as discussões do trabalho. Os resultados da dissertação podem ser considerados mais amplos e ser compartimentalizados. Isto porquê o trabalho de modelagem constitui um pensamento particular sobre um tema que deve ser antes estudado e construído sistematicamente. Uma vez construído este modelo ele deve ser testado analiticamente e simulado numericamente. Executar uma simulação numérica de forma adequada é muito importante, mas não é um resultado suficiente para o entendimento da dinâmica da doença. Os resultados das simulações numéricas devem ser confrontados com o sistema de pensamento e com os dados obtidos experimentalmente no local. Como consequência os resultados da modelagem podem ser categorizados como:

- A revisão da literatura sobre a doença;
- A revisão da literatura sobre a modelagem em seu estado da arte;
- A obtenção de dados quantitativos da doença e análise da doença em seu aspecto epidemiológico;
- A construção de um modelo para a doença;
- Análise matemática e codificação de um programa para simulação numérica do modelo;
- Estimação de parâmetros do modelo;
- Verificação dos resultados com referências da literatura e com dados obtidos experimentalmente.

Porém, não serão todos estes discutidos nesta seção, pois alguns já foram apresentados e outros formam o insumo básico para que fossem obtidos dois resultados mais significativos, a saber:

1. Análise dos Dados Experimentais Indiretos;
2. Análise dos Resultados das Simulações Numéricas do Modelo.

Logo estes serão o objeto da subseção de resultados. Em sequência a estes dois principais resultados será apresentada uma subseção discussão.

1 | RESULTADOS

Os primeiros resultados deste trabalho foram as observações e elaborações dos dados disponíveis no IBGE e no Datasus sobre a população brasileira e do Estado de São Paulo em conjunto com os dados obtidos do DATASUS/SIS/AIH:

1.1 Análise de Dados

A população brasileira gira em torno de 200 milhões de habitantes (63). O perfil populacional do Brasil se transformou radicalmente durante o século XX. A população de

menores de 15 anos que já foi superior a 30% da proporção da população brasileira, hoje representa 24% da população, já a proporção de idosos aumentou para 10% da população e é cada vez mais representativa no estudo do impacto das doenças (142,143). Dentro do período de 1976 à 2016 o perfil de óbitos de crianças e idosos se inverteu (143). Enquanto em 1976 os óbitos de crianças até 5 anos representavam 34,7% dos óbitos e os óbitos de idosos acima de 65 anos representavam 29,1% dos óbitos em 2016 os óbitos de crianças até 5 anos representam apenas 2,9% do total de óbitos enquanto a proporção de óbitos de idosos, acima de 65 anos, aumentou para 58,5% (143). O número de nascimentos também vem caindo, em oposição as tendências até a década de 1960, e em 2016 retraiu para 5,1% em relação à 2015 (143). Em oposição a tendência da mortalidade infantil, a mortalidade geral aumenta ano a ano e no período de 2006 a 2016 aumentou 24,7% (143).

Estes fatores moldam a população brasileira ao longo do período que vamos estudar. Há ainda outros fatores que devem ser levados em consideração neste estudo. O primeiro fator que apontamos aqui são as diferenças regionais no Brasil. O primeiro fato que chama a atenção é diferença na densidade populacional das regiões brasileiras (Figura 17).

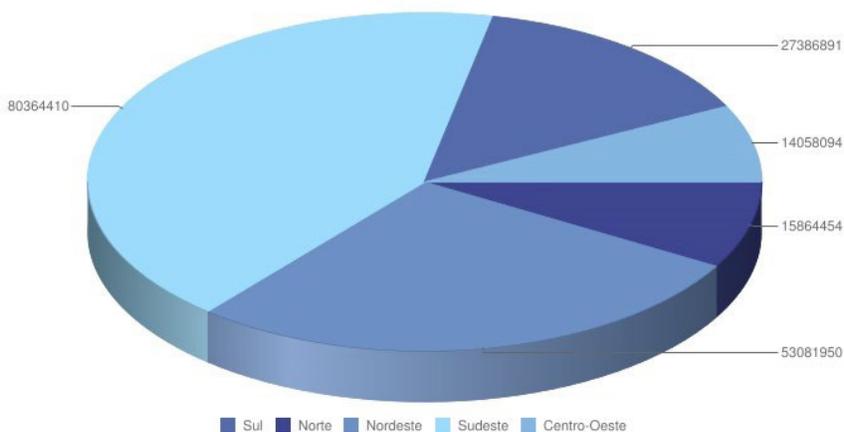



Figura 17 - População Brasileira por Região em Valores Absolutos (2010).

Fonte: Datasus/IBGE (acessado em 27/11/2018).

Ao que concerne o estudo da rotavirose no Brasil também é importante verificar que o impacto da doença não é proporcional nas diferentes regiões brasileiras se for levada em conta esta diferença de densidade populacional (Figura 18).

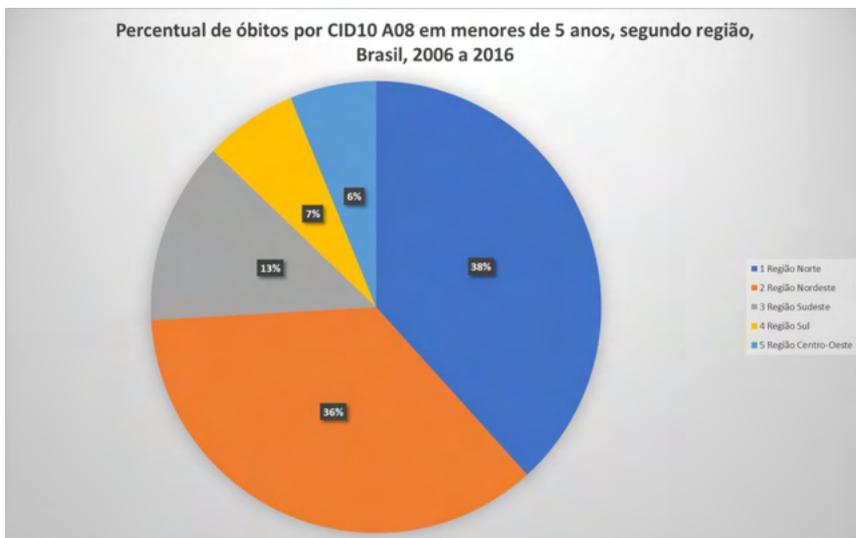



Figura 18 - Proporção da Mortalidade por Rotavírus Regional em menores de 5 anos (2006-2016).

Fonte: MS/SVS/CGIAE - Sistema de Informações sobre Mortalidade - SIM (Acessado em 09/08/2018).

Conforme apresentado na introdução devido a estas diferenças regionais este trabalho irá se debruçar sobre uma região administrativa federal delimitada que é o Estado de São Paulo, partícipe da região Sudeste do Brasil.

A grande maioria dos óbitos por rotavírus ocorre na faixa de 28 a 364 dias (Tabela 1).

Faixa Etária	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	Total
0 a 6 dias	-	1	2 -	-		3 -	-		1 -	-	-	-	-	-	-	-		7
7 a 27 dias	12	5	4	2	1	3	1	7	1	3	2	1	1	1	1	1	1	47
28 a 364 dias	124	127	100	82	61	69	73	34	46	28	34	21	16	14	15	12	13	869
1 a 4 anos	26	32	27	22	31	25	25	13	18	6	7	14	7	3	4	5	7	272
Total	162	165	133	106	93	100	99	54	66	37	43	36	24	18	20	18	21	1195

Tabela 1 - Óbitos por CID10 A08 por faixa etária até 5 anos no Estado de São Paulo.

Fonte: MS/SVS/CGIAE - Sistema de Informações sobre Mortalidade – SIM (acessado em 27/11/2018).

Para o estudo desta população o primeiro passo foi obter os dados de sua projeção populacional geral e para a população alvo do modelo, crianças de 0-4 anos.

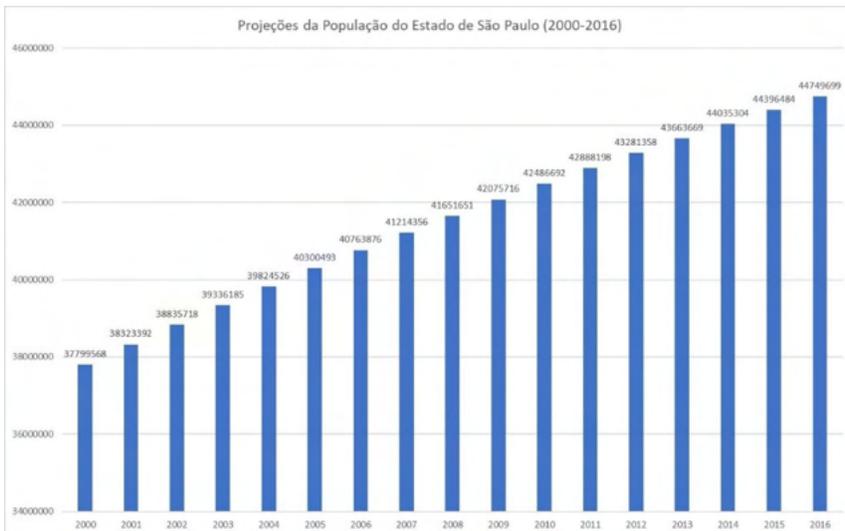



Figura 19 - Projeção Populacional do Estado de São Paulo pelo IBGE.

Fonte: Datasus/IBGE (acessado em 27/11/2018).

O gráfico aponta uma projeção de crescimento da população do Estado de São Paulo de 37 milhões de pessoas no ano de 2000 para quase 45 milhões em 2016. Um crescimento populacional de aproximadamente 21%.

Em um sentido inverso as projeções da população de menores de 5 anos residentes no Estado de São Paulo apontam uma queda no mesmo período. A população de menores de 5 anos diminui de aproximadamente 3,3 milhões de residentes no ano de 2000 para aproximadamente 2,8 milhões no ano de 2016. Uma queda populacional de 15%. Se observa na projeção da população de menores de 5 anos residentes no Estado de São Paulo uma variação populacional não tão linear quanto a variação observada na variação da projeção da população geral do Estado de São Paulo. A população chega a subir nos anos 2001, 2002 e 2003 com uma tendência de queda após 2004.

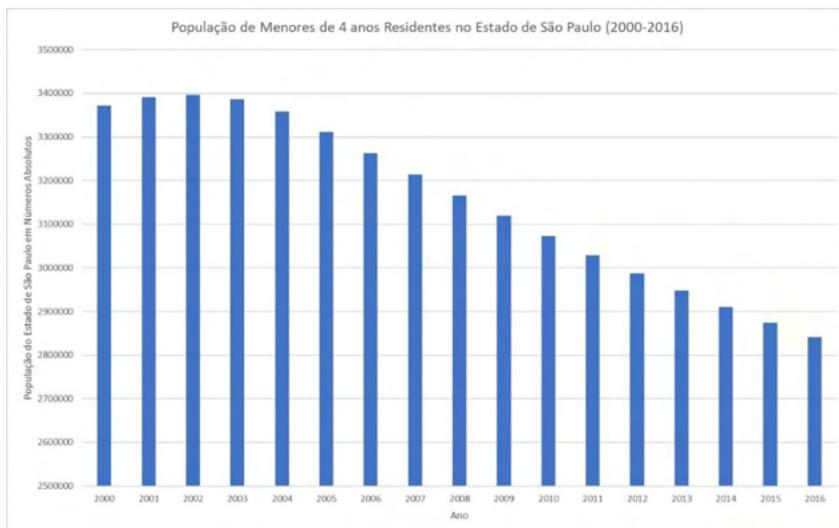



Figura 20 - Projeção Populacional do Estado de São Paulo para crianças de 0-4 anos pelo IBGE.

Fonte: Datasus/IBGE (acessado em 27/11/2018).

Tal qual ocorre na população brasileira o perfil da população de São Paulo se alterou muito nos últimos 15 anos.

Pode-se verificar que enquanto a população total do Estado de São Paulo aumentou a população de crianças de 0-4 anos se manteve aproximadamente constante.

Esta informação é relevante para o modelo pois contribui para a decisão de modelagem por caráter endêmico/populacional da epidemia ou pelo caráter epidêmico (135,136).

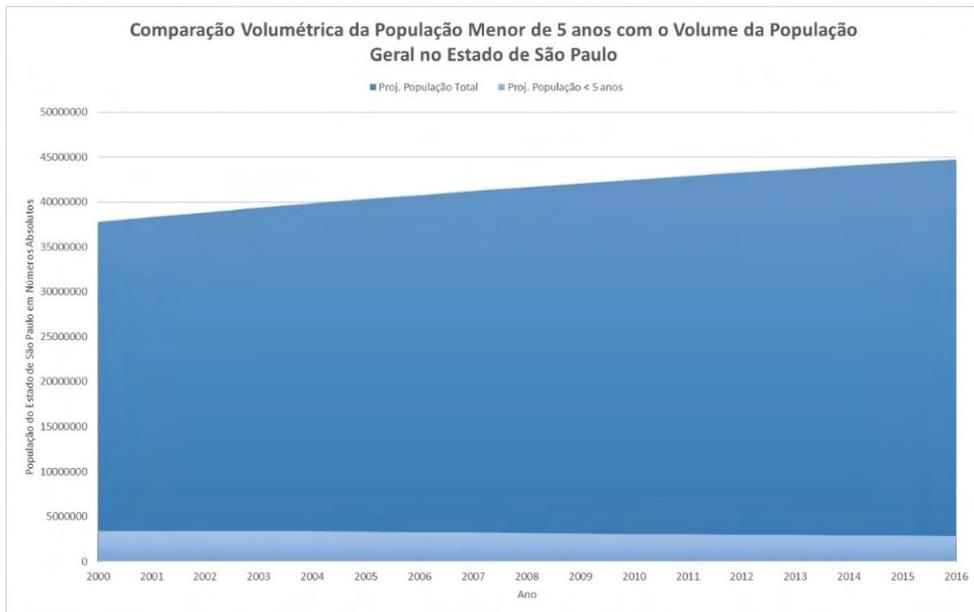



Figura 21 - Comparação Volumétrica da População Total do Estado de São Paulo com a População da Faixa Etária de 0-4 anos.

Fonte: Datasus/IBGE (acessado em 27/11/2018).

Na comparação volumétrica da população geral com a população de menores de 5 anos, a população de menores de 5 anos parece constante, com uma leve tendência a queda, assumindo, em média, um valor próximo a de 3 milhões de crianças até 5 anos.

Ano	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Pop. 0-4	3372041	3391771	3396789	3385852	3357779	3311995	3262511	3213821	3165935	3118982	3073135	3028995	2987095	2947378	2909839	2874406	2841127
Mort	13710	12113	11149	10848	10392	9708	9483	9026	8799	8686	8274	8199	8150	8121	8221	7736	7681
Tx Mort	0,004066	0,003571	0,003282	0,003204	0,003095	0,002931	0,002907	0,002808	0,002779	0,002785	0,002692	0,002707	0,002728	0,002755	0,002825	0,002691	0,002704

Tabela 2 - Taxa de Mortalidade Infantil (0-4 anos) no Estado de São Paulo.

Fonte: MS/SVS/CGIAE - Sistema de Informações sobre Mortalidade - SIM (Acessado em 27/11/2018).

Os dados do Datasus de mortalidade por doenças evitáveis de CID A08 evidenciaram um “Desvio de Faixa Etária” da rotavirose para crianças entre 0 a 5 anos. Isto indica que o risco de vida nesta faixa etária é muito maior do que em qualquer outra. A “Força da Infecção” também é maior nesta faixa etária, direcionando todo o desenvolvimento da epidemia.

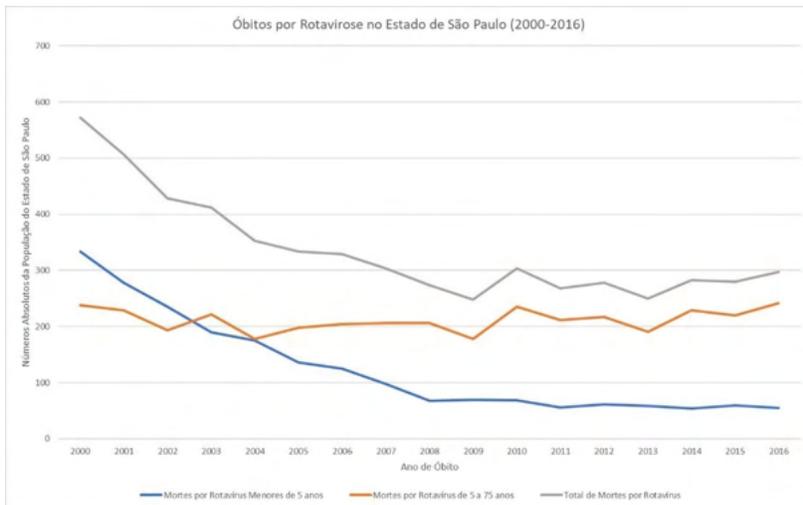



Figura 22 - Óbitos por Rotavírus em Diferentes Faixas Etárias.

Fonte: MS/SVS/CGIAE - Sistema de Informações sobre Mortalidade - SIM (Acessado em 27/11/2018).

No Estado de São Paulo, no período de 2000-2016 a taxa de mortalidade média entre crianças de 0-4 anos foi de 0,002779 (~0,28% ou ainda ~2,8 óbitos/1000 habitantes).

Igualmente importante para o estudo da população do Estado de São Paulo, da rotavirose e para a parametrização do modelo epidêmico é o estudo da mortalidade por rotavirose. Na figura a seguir se exibe o resultado de um gráfico obtido através da coleta e tratamento de dados do Datasus. Na Figura 22 foram plotadas as séries temporais dos óbitos por rotavírus em três diferentes faixas etárias, 0-4 anos, 5-75 anos e do total de óbitos.

A Figura 22 ilustra como um programa de imunização com meta em uma faixa populacional de maior risco é eficaz. Da figura é possível verificar graficamente como o perfil epidemiológico da rotavirose anterior a 2006 era direcionado pelo perfil epidemiológico da população de 0-4 anos. Após o ano de 2006, ano da introdução da vacina pediátrica de rotavírus no Brasil, as mortes por rotavirose na população de 0-4 anos caíram muito e se tornaram estáveis em patamares baixos, com isto o perfil da rotavirose passou a ser direcionado pelo perfil epidemiológico da população maior de 5 anos.

A estratégia de vacinação de uma população alvo de 0-4 anos no Brasil foi muito bemsucedida. O modelo para a rotavirose deve seguir também esta estratégia.

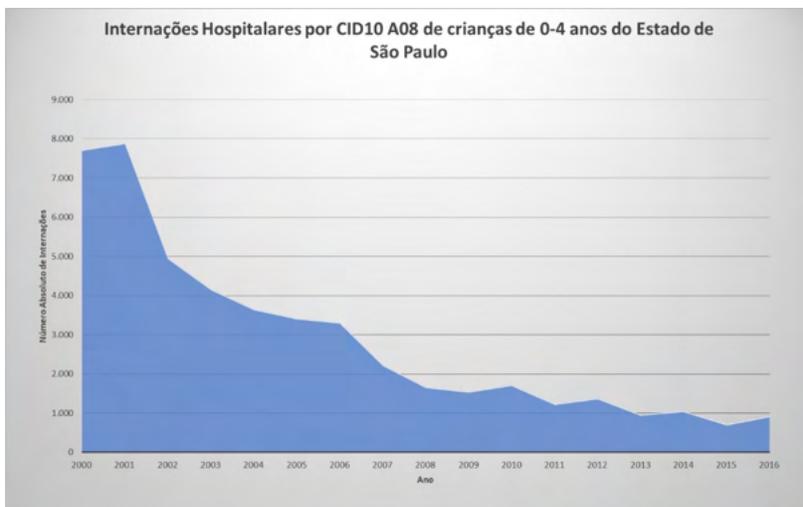



Figura 23 - Internações por CID10 A08 de crianças de 0-4 anos, residentes do Estado de São Paulo, no período de 2000-2016.

Fonte: SI-SIH (acessado em 27/11/2018).

Uma perspectiva adicional que pode ser estuda através dos dados de internação por gastroenterite aguda enfoca no estudo da sazonalidade anual da rotavirose para verificar se as afirmações de Cook et al. (86) são válidas para o Estado de São Paulo.

Observa-se que além da vacinação este período de transição sistêmica do Datasus pode ser um fator explicativo para os hiatos nos períodos de agosto a dezembro de 2007.

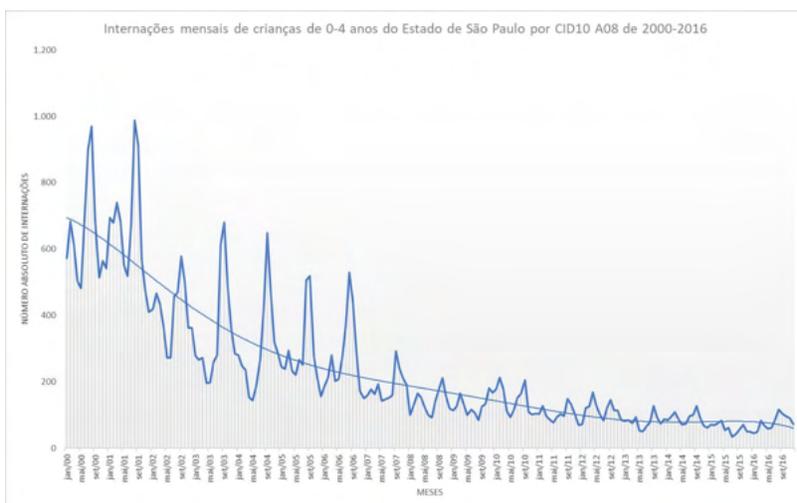



Figura 24 - Internações hospitalares mensais por rotavirose de crianças de 0-4 anos no Estado de São Paulo no período de 2000-2016.

Fonte: SI-SIH (acessado em 27/11/2018).

Conforme se pode analisar na Figura 24 há sim uma variação do registro de internações por gastroenterites agudas intraanual e interanual, porém sem nenhum padrão definido a não ser uma tendência exponencial negativa destas internações. Existe a possibilidade de alguma variação possa ter ocorrido pela forma como a AIH é registrada no Datasus. Como o percentual das rotaviroses que evoluem para internações é muito pequeno, aproximadamente 2% (6), e por não haver uma confirmação laboratorial da etiologia destas internações, é difícil afirmar que estas variações nas internações ocorrem pela sazonalidade da rotavirose no Estado de São Paulo. Logo, foi tomado como referência os estudos de sazonalidade global da rotavirose conduzido por Cook et al. (86). Este trabalho afirma que não há sazonalidade da rotavirose nos trópicos. Todavia, recomenda-se estudos mais detalhados e direcionados sobre este tema.

O tempo de permanência dos internados por rotavirose pode igualmente ser obtida através dos dados da AIH do SIH-SUS. O período escolhido para estimar o período da infecção para a rotavirose foi o período pré-vacinal do intervalo do ano 2000 a 2005.

Algumas informações chamaram a atenção. Como por exemplo o município de Rancharia apresenta 1(uma) internação com uma permanência total no período de 44 dias. Tratase claramente de um dado inverossímil e, portanto, tratado como um valor atípico a ser descartado da estimativa. Uma vez descartado este dado se elaborou um quadro de "Boxplot" para auxiliar a análise dos demais dados:

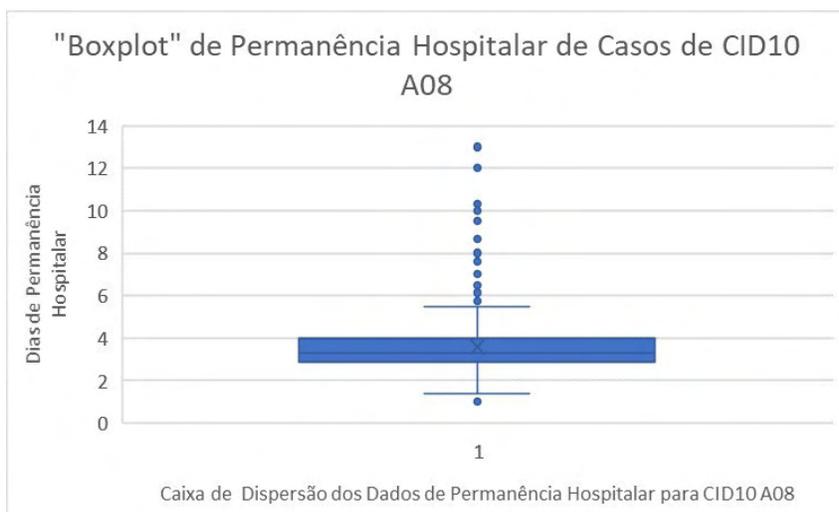



Figura 25 - Dispersão da permanência hospitalar por rotavirose de crianças de 0-4 anos no período de 2000-2016.

Fonte: SI-SIH (Acessado em 27/11/2018).

A distribuição de dias de permanência hospitalar é próxima aos valores divulgados

pela literatura sobre a rotavirose que indica um período de infecção de 3 a 14 dias. Estimou-se uma média de permanência hospitalar para CID10 A08 de 3,28 dias, com uma variância de 1,85 dias, com um desvio padrão de 1,6 dias e uma média geométrica de 3,56 dias. Para esta característica de dispersão convém utilizar a mediana como medida representativa.

O próximo passo da análise se dirigiu à cobertura vacinal. Os dados foram obtidos através do Sistema de Informação do Programa Nacional de Imunizações (SI-PNI). A seleção da cobertura vacinal foi para o Estado de São Paulo por divisão administrativa estadual, ou divisão regional de saúde (DRS) para o período de 2006 a 2016. Os dados obtidos através do SI-PNI foram tabulados (Tabela 3) e analisados.

Divisão administ estadual	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	Total
3501 Grande São Paulo	54,04	83,02	83,46	85,72	86,52	91,33	88,48	97,02	90,89	94,79	87,39	61,66
3502 Araçatuba	68,34	98,44	100,06	97,3	94,31	103,29	102,64	100,17	100,44	97,35	104,95	71,66
3503 Araraquara	59,7	91,44	90,58	92,36	89,72	93,38	91,48	99,64	91,36	95,86	85,17	65,47
3504 Baixada Santista	54,99	89,83	95,08	95,61	97,24	94,1	95,85	94,84	92,46	96,08	81,42	65,24
3505 Barretos	67,1	95,58	94,91	97,31	95,11	100,06	96,47	96,81	95,6	101,18	100,32	68,67
3506 Bauru	63,86	93,7	92,42	95,11	96,39	99,53	96,7	94,88	96,26	98,93	99,8	67,35
3507 Campinas	56,73	90,25	89,65	93,25	92,64	97,76	94,92	101,07	98,11	99,46	103,07	68,56
3508 Franca	63,89	96	97,38	98,04	93,42	94,91	87,66	97,12	94,09	91,42	65,51	63,67
3509 Marília	50,84	89,05	93,19	95,03	94,99	96,69	91,83	95,97	93,61	92	88,89	63,91
3510 Piracicaba	53,95	90,44	89,51	92,6	92,4	98,11	99,2	103,51	99,17	99,41	92,66	67,06
3511 Presidente Prudente	62,06	95,19	94,72	98,18	96,06	102,99	94,16	98,31	100,94	103,79	97,06	67,76
3512 Registro	56,78	88,75	91,37	91,97	90,18	90,27	90,85	90,96	98,83	103,96	115,64	63,06
3513 Ribeirão Preto	64,69	89,76	87,19	91,07	90,7	93,64	91,34	95,34	96,22	113,36	73,52	65,78
3514 São João da Boa Vista	68,43	99,6	94,59	96,59	97,97	99,19	97,38	100,7	100,05	98,11	89,17	67,3
3515 São José do Rio Preto	61,52	90,68	88,51	95,83	95,72	97,16	97,47	102,34	102,69	102,81	93,87	69,22
3516 Sorocaba	54,75	85,05	87,28	91,43	84,99	95,87	93,99	96,74	95,15	99,03	94,4	63,79
3517 Taubaté	55,3	84,92	84,7	90,27	86,1	94,6	93,59	94,89	97,89	97,5	96,31	64,13
Total	56,19	86,54	86,87	89,57	89,24	93,95	91,56	97,51	93,85	97	90,32	63,94

Tabela 3 - Cobertura Vacinal de Rotavirose no Estado de São Paulo no Período de 2006 a 2016.

Fonte: Sistema de Informações do Programa Nacional de Imunizações (Acessado em 27/11/2018).

Observação: Os dados apresentados em 2013 se referem à soma dos dados do APIWEB e do SIPNI Web. Os dados do ano de 2014 são parciais. Referem-se ao recebimento das informações do APIWEB + SIPNI até a data de 23/03/2015.

Verifica-se que mesmo em um estado federativo com mais recursos que a média nacional há uma distribuição desigual das coberturas vacinais para o rotavírus. A diferença na cobertura vacinal das regiões administrativas do Estado de São Paulo se apresentou

nos 10 anos analisados (2006 a 2016). Alguns valores de cobertura vacinal chamam a atenção por apresentar valores acima de 100%. Algumas considerações sobre a cobertura vacinal serão discutidas na próxima subseção.

Da Tabela 3 foram agrupados os valores do total das regiões administrativas do Estado de São Paulo e plotadas em um gráfico para analisar a situação geral da cobertura vacinal de RV1. Esta análise mostrou uma variação anual da cobertura vacinal para rotavirose (Figura 26).

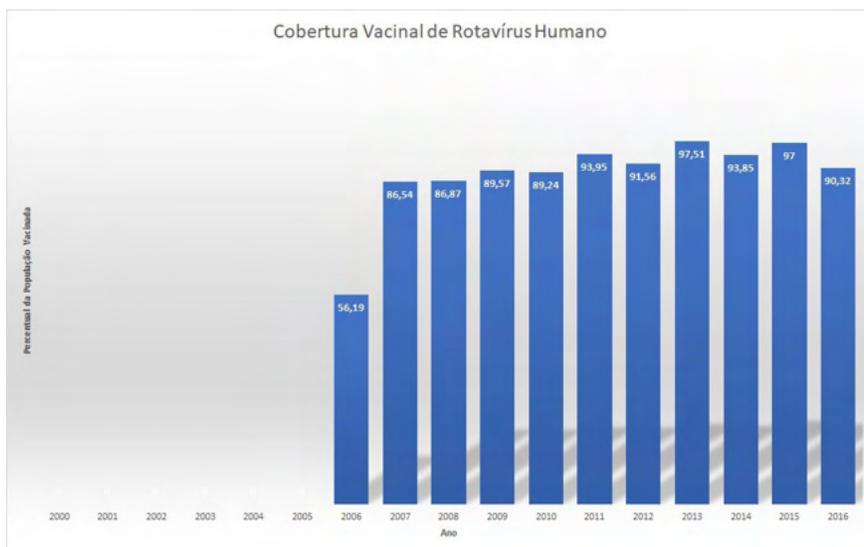



Figura 26 - Cobertura Vacinal de RV1 no Estado de São Paulo para os anos de 2000-2016.

Fonte: Sistema de Informações do Programa Nacional de Imunizações (Acessado em 27/11/2018).

A variação da cobertura vacinal pode ser um viés para a média da cobertura vacinal que se pretende utilizar para verificar o modelo com controle por vacinação. Por este motivo optou-se por fazer um estudo mais apurado desta dispersão por meio de técnica de “boxplot” (Figura 27).

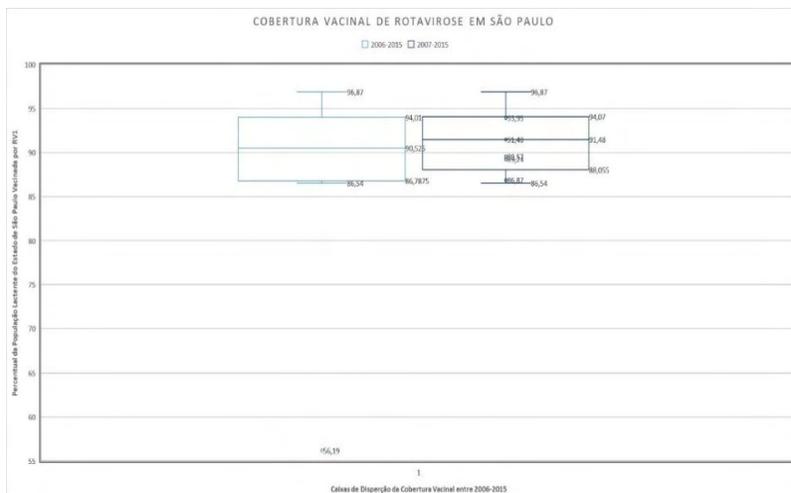



Figura 27 - Gráfico «Boxplot» da Cobertura Vacinal de RV1 no Estado de São Paulo com a média de 2006 e sem a média de 2006.

Fonte: Sistema de Informações do Programa Nacional de Imunizações (Acessado em 27/11/2018).

A análise por "Boxplot" evidencia o quanto o ano de 2006 é atípico e o desvio da média que ele produz. Portanto, para este trabalho, será considerada a média da cobertura vacinal dos anos de 2007-2015 (91,48%), excluindo o ano de 2006.

Devido a experiências anteriores com as primeiras vacinas de rotavírus há uma grande preocupação em relação aos efeitos adversos advindos da vacina. O efeito adverso mais grave é a intussuscepção. Para tentar mensurar o aumento da intussuscepção após a introdução da vacina se obteve os dados de internação do Datasus para íleo paralítico intestinal ou obstrução sem hérnia. Assim como descrito no procedimento para estudo das internações por gastroenterites agudas foi necessária a concatenar os dados do período de 2000 a 2007 com os dados de 2008 a 2016, devido a mudança sistêmica no Datasus.

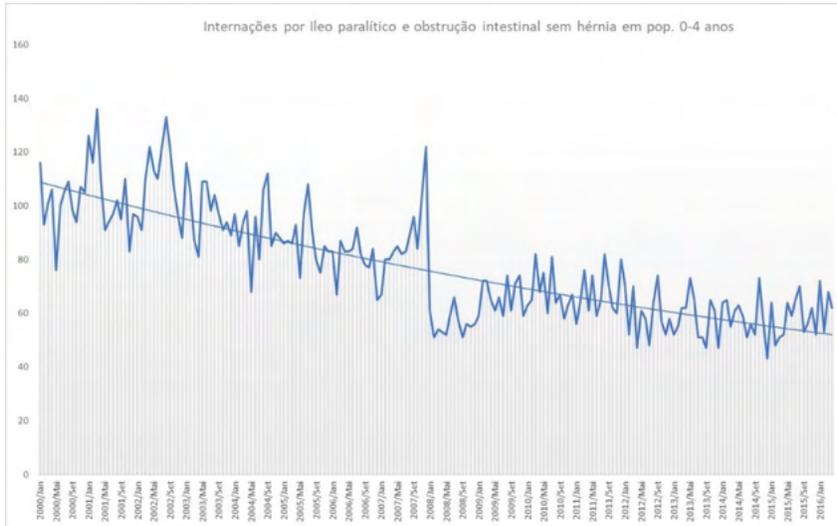



Figura 28 - Internações por Íleo Paralítico ou Obstrução Intestinal sem Hérnia.

Fonte: Sistema de Informações do Programa Nacional de Imunizações (Acessado em 27/11/2018).

Da análise da Figura 28 é possível concluir que não houve aumento de internação por íleo paralítico e/ou de obstrução intestinal na população de 0-4 anos do Estado de São Paulo após a introdução da vacina de rotavírus. A transição sistêmica do Datasus pode ser um fator explicativo para os hiatos nos períodos de agosto a dezembro de 2007. Neste período houve uma alteração nas fichas de AIH.

1.2 Resultados da Aplicação de Modelos Compartimentais

Nestes modelos se assume que o contato entre os vários indivíduos da população é homogêneo (*dependente-da-frequência*). Contudo os contatos podem depender do grupo social e económico, da região e do tipo de contato, aéreo, ambiental, ou ainda outros que não se pode mensurar. Nestes modelos se assume que a média esperada para a população é igual a média do valor de uma população homogênea. Esta premissa só é válida para grandes populações sob condições similares nas quais o número de infectados é proporcional a população. Este valor médio também é assumido para o período de duração da doença.

Modelo para Infecção Natural do Rotavírus (Modelo SIS)

O modelo SIS é tradicionalmente o modelo considerado para a representação da dinâmica da rotavirose (103).

Supõe-se que modelo SIS represente a rotavirose natural e que seja comparável

com os dados de internação por gastroenterite aguda no período anterior a campanha de vacina no Brasil.

Algumas características gerais da rotavirose são conhecidas por estudos prévios publicados na literatura. A exemplo de doenças emergentes e pouco conhecidas é possível utilizar estes dados conhecidos para parametrizar um modelo mais geral da epidemia. A seguir se apresenta uma tabela resumo com os valores dos parâmetros dos modelos SIS tomados da literatura (Tabela 4).

MODELO SIS RV		
Parâmetro	Valor	Referência
Beta	0,2	(140)
Gamma	0,1428	(3)
Tmax	1000	Autor

Tabela 4 - Tabela de Parâmetros do Modelo Compartimental SIS para Rotavirose.

Fonte: Elaborado pelo autor.

Estas mesmas informações podem ser utilizadas para a simulação numérica do modelo SIS. O tempo máximo de execução da simulação é uma exigência computacional, uma vez que o computador tem recursos finitos. O tempo de execução do programa a princípio é adimensional, pois se trata de uma exigência da programação, contudo o tempo de execução está relacionado ao (τ) estimados, que no caso da rotavirose é adotado em (Dias), logo o tempo de execução deverá assumir esta dimensão. Para o fim que pretendemos estudar adotou-se um tempo máximo de execução de 1000(mil) que para a rotavirose deverá assumir um valor de 1000 dias.

Admitindo-se estes parâmetros pode-se ainda calcular o R_0 da infecção neste modelo aplicando-os na equação (8).

$$R_{0(SIS)} = \frac{\beta}{\gamma} = \frac{0,2}{0,1428} = 1,4 \qquad (53)$$

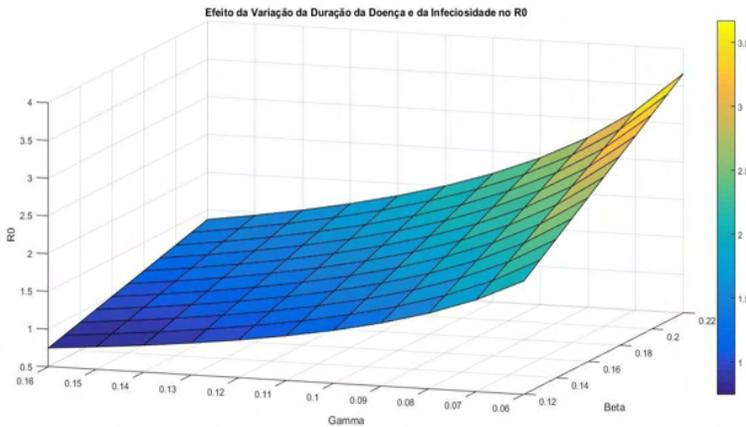



Figura 29 - Resultado de R_0 face a variação possível de β e de γ para a Rotavirose.

Fonte: Elaborado pelo autor.

Do resultado da análise da população 0-4 anos do Estado de São Paulo, no período de 2000-2016, nós temos que está população é aproximadamente constante em um valor absoluto de 3 milhões e 200 mil de indivíduos. Portanto, aplicando a proporção estimada pelo modelo SIS para o período de 2000-2005 de 20%, seriam esperados aproximadamente 640 mil casos anuais gastroenterite aguda no Estado de São Paulo de crianças de 0-4 anos antes do programa de vacinação.

Adotando a premissa de que as internações hospitalares por rotavírus representam 0,2% do total de casos de rotavirose (6), temos que pelo modelo seriam esperadas aproximadamente 13 mil internações de crianças de 0-4 anos residentes no Estado de São Paulo.

Como resultado da análise da população 0-4 anos do Estado de São Paulo há o registro de uma média de aproximadamente 18 mil internações anuais por gastroenterite aguda no período de 2000-2005. Da literatura temos que ao menos 80% das internações por gastroenterites agudas são causadas pela rotavirose. Desta forma o número de internações por rotavirose pode ser estimado em 14,4 mil internações anuais no Estado de São Paulo. Portanto são valores bem próximos.

Deve-se levar em conta que os parâmetros β e γ são estimados dentro de uma variação possível e tal fato tem impacto no resultado.

Modelo de Vacinação Pediátrica

Conforme exposto na metodologia há no livro “Modeling Infectious Diseases in Humans and Animals” (103) um modelo, baseado nas deduções de Earn et al. (141), que

simplifica o controle do sistema de equações diferenciais ordinárias aplicadas à epidemias, tais como o modelo SIR.

A estimativa dos parâmetros para a rotavirose podem ser vistas na (Tabela 5).

MODELO SIR(pV) RV1		
Parâmetro	Valor	Referência
β	0,2	(140)
γ	0,1428	(3)
μ	0,002779	Estimado
v	0,002779	Estimado
P	0,9148	SI-PNI
Tv	60	Autor
Tmax	1000	Autor

Tabela 5 - Valores para o Modelo SIR com Controle por Vacinação Pediátrica.

Fonte: Elaborado pelo autor.

Determinação do Número de Reprodutividade Básica da Doença (R_0)

Dados os parâmetros de Periodicidade da Infecção (γ), de Infecção por Contato (β), da taxa de mortalidade (μ) se calcula o R_0 para os diferentes modelos propostos.

Temos que o R_0 para modelos com controle por vacinação pode ser representado pela seguinte equação:

$$R_0{}' = (1 - p)R_0 \tag{54}$$

Nós já temos calculado o R_0 para o modelo SIS na equação (40), logo aplicando a equação (40) na equação (28), temos:

$$R_0' = (1 - 0{,}9148)1{,}4 = 0{,}11 \tag{55}$$

Conforme exposto na revisão da literatura sobre modelos da dinâmica da transmissão o R_0' resultante é menor que 1, logo, a doença deveria tender para a erradicação, ou, como é uma doença com reinfecção, manter-se em patamares mínimos. Este resultado será retomado na subseção de discussão.

Proporção Mínima de Vacinados em uma População para Controle da Doença ($p_{mín}$)

Uma vez calculado o R_0 pode-se determinar qual seria a proporção mínima de

pessoas a serem imunizadas para que a doença entre no limiar de erradicação. Para este cálculo se aplica os resultados do R_0 para o modelo SIS ($R_{0(SIS)}$ = 1,4), obtendo:

$$\text{pmín(SIS)} = 1 - \frac{1}{R_{0(SIS)}} = 1 - \frac{1}{1,4} = 0,28 \tag{56}$$

Portanto a proporção mínima de pessoas a serem imunizadas pelos parâmetros utilizados neste modelo seria de 28% da população. Este resultado será abordado na subseção de discussão.

Efeito da Vacina

Uma vez calculado o R_0 se pode de uma maneira relativamente fácil estimar qual seria a proporção mínima de pessoas a serem imunizadas para que a doença entre no limiar de erradicação. Porém para que a cobertura fique completa há de se levar em conta a eficácia da vacina serão considerados os estudos de Lanzieri,et al. (83,144, 145) sobre a efetividade da vacina “Rotatrix®” no Brasil (valor de 0,77). Pode-se então calcular:

$$p_{min.ef} = \frac{(1 - \frac{1}{R_0})}{\phi} = \frac{(1 - \frac{1}{1,4})}{0,77} = 0,37 \tag{57}$$

Portanto uma vez calculado o R_0 da rotavirose pode-se elaborar uma tabela e um gráfico de qual seria a proporção de vacinados para vacinas com diferentes eficácias. Sabendo o número de pessoas correspondentes a esta proporção e sabendo o custo da vacina pode-se calcular o custo-eficácia destas vacinas. A seguir um exemplo de gráfico que pode ser elaborado a partir do R_0 da doença para a estimação da proporção mínima de vacinados para diferentes eficácias “ϕ”.

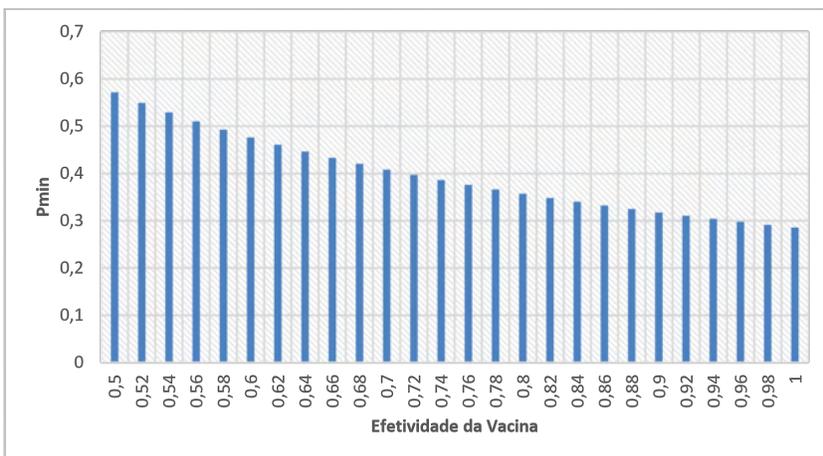



Figura 30 - Proporção mínima de imunizados para erradicação da doença para vacinas com diferentes efetividades.

Fonte: Elaborado pelo autor.

2 I DISCUSSÃO

Infelizmente há uma discrepância entre os resultados dos modelos compartimentais e os dados observados indiretamente através de dados públicos e da literatura. Para os valores assumidos para os parâmetros dos modelos compartimentais a epidemia estaria em um menor patamar e após a campanha de vacinação a epidemia deveria assumir patamares endêmicos mínimos, o que não ocorre. A princípio o valor de R_0 (1,4) calculado no modelo SIS parece equivocado. Sendo o período da infecção um parâmetro mais facilmente observável a principal suspeita recai sobre a admissão do valor de "β" da literatura de 0,2.

É muito difícil obter um β que represente bem o espaço que se quer estudar, o β pode variar no espaço e no tempo. Neste trabalho não foi realizado nenhum teste clínico para amostrar a população, o que seria interessante para os próximos trabalhos sobre a rotavirose.

O objetivo da pesquisa foi a de encontrar leis naturais que pudessem ser aplicadas a rotavirose afim de predizer seu comportamento face a campanhas de vacinação. Para que estas leis sejam determinadas se faz necessário estudos dirigidos e uma grande quantidade de dados empíricos. Uma das dificuldades encontradas foi a obtenção de dados da infecção por rotavírus, pois na grande maioria dos diagnósticos não são laboratoriais, mas sim clínicos e na grande maioria dos casos são atendidos na rede de atenção básica e não são notificados, com exceção às internações hospitalares que têm a exigência de ficha de autorização de internação hospitalar (AIH) para pagamento das hospitalizações pelo Ministério da Saúde, Estas são registradas pelo Datasus. Mesmo nos casos de internação hospitalar não são usuais o exame diagnóstico e a identificação do agente etiológico da gastroenterite aguda. Dentre as técnicas disponíveis para o diagnóstico laboratorial dos rotavírus do grupo A o ELISA (Enzyme Linked Imumunosorbent Assay), o (PAGE) - eletroforese de RNA em gel de policriamida - para a detecção dos diferentes grupos de rotavírus e o (RT-PCR) - reação em cadeia da polimerase precedida de transcrição reversa - para genotipagem se destacam como meios para o diagnóstico. Além destas técnicas ainda há diagnóstico diferencial para outros enteroparasitas (3,11,45,101).

Outra complexidade inerente a este cenário é a sucessão de diferentes sorotipos de rotavírus no ambiente dado que há sorotipos que provocam sintomas mais agudos nos hospedeiros enquanto outras provocam sintomas mais brandos. A agressividade dos sorotipos acaba por servir a uma seleção natural destas espécies em ambientes de condições sanitárias mais precárias e o oposto parece ocorrer em hospitais, nos quais há uma endemia estabelecida, porém com sintomas mais brandos para os hospedeiros.

Da literatura é possível extrair que há uma grande variedade genética do rotavírus e que há uma distribuição desigual desta variedade em distintas regiões do globo terrestre.

Como consequência desta distribuição é possível encontrar epidemias por diferentes sorotipos de rotavírus simultaneamente em diferentes regiões do globo terrestre. Há também uma sazonalidade global da epidemia por rotavirose que precisa ser mais estudada quanto aos seus motivadores. Estas propriedades compõem um cenário complexo do ponto de vista da investigação espacial da rotavirose.

Adicionalmente o caminho para modelar a rotavirose não é elementar, pois a rotavirose é uma doença identificada relativamente há pouco tempo, 1973, que teve a sua dinâmica de transmissão muito estudada, porém ainda pouco compreendida. Muitas vezes esta falta de compreensão leva a equívocos tais como supor uma sazonalidade idêntica para realidades ambientais muito distintas. Há ainda um entendimento por alguns pesquisadores da área de modelagem que há um período em que as crianças são imunes a rotavirose pela amamentação, isto não se verificou nos dados experimentais do Estado de São Paulo. Para modelar a rotavirose é preciso ter em mente o perfil epidêmico do local de estudo. Para algumas localidades se faz necessário o estudo da influência das epizootias de rotavirose em humanos, tais estudos são muito raros.

Além destes fatores está claro através dos dados de internação hospitalar no Brasil para gastroenterite aguda que existem outros fatores que influenciam o controle da rotavirose que não a vacina ou mesmo controle sanitário. As internações por rotavirose já vinham declinando de uma forma menos acentuada após os anos 2000. Estes merecem ser alvo de um estudo mais aprofundado e exclusivo, levando em conta a renda, índice de desenvolvimento humano (IDH), educação. Tal fato pode estar ou não relacionado ao estado nutricional dos indivíduos após políticas econômicas e sociais no país, porém parecem ter uma relação mais clara com a renda *per capita* da população.

Modelagem Matemática

É comum encontrar aplicações de Modelagem Matemática de Sistemas Dinâmicos para as mais diversas áreas do conhecimento (18). A Modelagem Matemática de Sistemas Dinâmicos é fundamental para descrever áreas da ciência e faz parte da formação básica de algumas graduações, tais como: Física, Química e de Engenharia.

Nesta dissertação o Modelo Matemático para a Dinâmica da Rotavirose explora os conceitos fundamentais da modelagem compartimental. Um conceito que teve origem na medicina com Daniel Bernoulli e aprimorado pelo Nobel de Medicina Sir Ronald Ross, pelo médico epidemiologista A. G. McKendrick em conjunto com o químico W.O Kermack (32,102,134).

A aplicação de modelos compartimentais contribuiu, entre outros feitos, para a erradicação global da varíola e para a erradicação em muitos países da malária (33,66,102,108,125,146).

Modelos Dinâmicos tendem a trabalhar com leis e informações obtidas a *priori* e

podem levar a resultados que ainda não haviam sido cogitados nas hipóteses iniciais. Por outro lado, a Modelagem Matemática de Sistemas Dinâmicos exige muito conhecimento específico nesta área e por vezes é difícil de ser compreendida integralmente por aqueles que não participaram de sua construção. Cada construção de um modelo é um pensamento de um pesquisador ou de um coletivo de pesquisadores com um objetivo que deve ser bem especificado (147).

O Prof. Dr. John D. Sterman, do MIT Sloan School of Management, em o seu premiado artigo “All models are wrong: reflections on becoming a systems scientist” de 2002 admite que todos os modelos assumem um grupo de premissas que podem ou ser falsas ou ser incompletas. Segundo J.D. Stearman (148) as estas falhas nos modelos podem ser corrigidas através de “feedbacks”, porém estas correções vão ser tornando cada vez mais numerosas, mais custosas e mais difíceis de implementar. Porém é possível este incremento até que o resultado esteja razoavelmente bom (148).

J.D. Sterman (148) afirma que as simulações são fundamentais para que o modelista obtenha mais “feedbacks” sobre o modelo, obtendo assim uma intuição maior para o seu desenvolvimento (148). As simulações podem testar o modelo além das fronteiras do possível ou das barreiras existentes, contribuindo para este raciocínio e rompendo paradigmas cognitivos (148). Porém, alerta que é necessário construir um sistema de pensamento formal antes de fazer qualquer simulação (147). Para J.D. Sterman (148) um mapa causal ou outros modelos puramente conceituais do gênero não são suficientes para que se construa um modelo razoável o suficiente para que se possa ser desenvolvido por meio de simulação (148).

O modelo utilizado como base inicial de nosso estudo foi planejado para descrever a dinâmica de transmissão do Rotavírus em 2006 (100). Este modelo considera o impacto da amamentação, a sazonalidade da infecção e a possibilidade de controle através de vacinação. O modelo tem uma estrutura similar aos modelos clássicos em epidemiologia de compartimentalização da população em classes de indivíduos. O ponto de interesse deste modelo era acomodar uma estratégia de vacinação em sua dinâmica.

Os autores do modelo argumentavam que para modelar campanhas de vacinação seria necessário descrever o processo de imunização para o Rotavírus incluindo os diversos estudos em andamento que avaliavam a imunidade adquirida na fase de amamentação pelos anticorpos absorvidos através do soro do leite materno. Nestes estudos há conclusões que indicam que a amamentação reduz a gravidade dos sintomas devido a proteção proporcionada pela amamentação, especialmente nos recém-nascidos. Além destes fatos, argumentam os autores, que infecções por rotavírus são incomuns nos primeiros meses de vida entre as crianças em fase de amamentação intensiva e que as taxas de infecção alcançam seu máximo no período de 6 meses a 18 meses. Logo, na perspectiva exposta acima, para o estudo do processo de imunização contra o Rotavírus

seria essencial um modelo que pudesse incorporar a sazonalidade da infecção (100). Este modelo contém as classes de recém nascidos em amamentação M, susceptíveis S, crianças que foram infectadas pelo rotavírus após o período de amamentação L, crianças infectadas I e crianças temporariamente recuperadas da infecção R. Para a redução da infecção entre os lactentes os autores adoram o fator ξ, que assume valores entre $0 < \xi < 1$, em uma janela de tempo curta e determinada t. A expectativa de vida dos indivíduos é dada pelo parâmetro $1/\mu$ (100). Para incluir a o protocolo de vacinação adotou-se um compartimento (V) que inclui indivíduos vacinados imediatamente após o parto. Além disso, nesse modelo, o parâmetro ρ é a taxa de recém-nascidos em amamentação que se torna suscetível; q é a proporção de recém nascidos lactentes com um período médio de imunidade efetiva devido a amamentação por unidade de tempo; δ é a taxa de infectados que voltam a ficar suscetíveis; β é a taxa de infecção efetiva por infectado e é modelado pela seguinte equação (100):

$$\beta = \beta 0 \left[1 + \beta 1 \cos(2\pi (t - \tau)) \right] \qquad (58)$$

Onde $\beta 0$ é a taxa de transmissão da infecção; $\beta 1$ representa a amplitude da epidemia associada com o período de transmissão da infecção τ (100). Em todo o modelo os autores consideram que:

$$N = M + S + L + I + R = \text{População total} = \text{Constante} \qquad (59)$$

Assim, o modelo discutido até aqui descreve a dinâmica da transmissão de Rotavírus, entre os possíveis estados da população através do seguinte sistema de equações diferenciais:

$$M(t)/dt = q\mu N - \xi\beta MI/N - (\rho + \mu)M \qquad (60)$$

$$S(t)/dt = \mu[(1 - \lambda)(1-q)N - S] + \rho M - \beta SI/N - \Phi S + \delta R + \epsilon V \qquad (61)$$

$$L(t)/dt = \xi\beta MI/N + \beta SI/N - (\alpha + \mu)L \qquad (62)$$

$$I(t)/dt = \alpha L - (\mu + \gamma)I \qquad (63)$$

$$R(t)/dt = \gamma I - (\mu + \delta)R \qquad (64)$$

$$V(t)/dt = \lambda(1 - q)\mu N + \Phi S - (\epsilon + \mu)V) \qquad (65)$$

O esquema de fluxo deste modelo pode ser analisado a seguir:

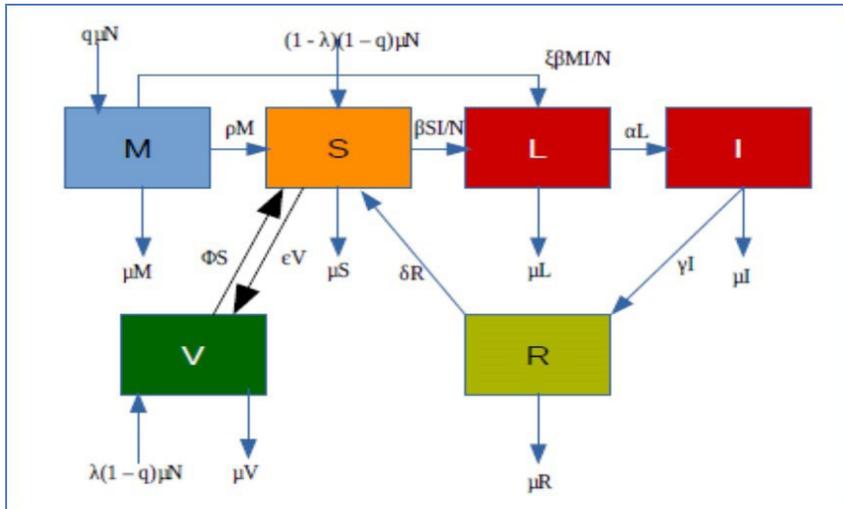



Figura 31 - Esquema do Modelo de Shim, E. e Castillo-Chavez, C. (2006) para rotavirose.

Fonte: Elaborado pelo Autor.

Durante a dedução analítica do espaço de parâmetros deste modelo se concluiu que este modelo tinha um valor de predição baixo devido a sua complexidade, por conter um número de equações e termos maiores em relação a modelos mais simples.

Adicionalmente durante a revisão bibliográfica atualizada sobre a rotavirose se verificou que muitos das premissas adotadas pelos autores não puderam ser verificadas.

Simulação Numérica

O estudo da dinâmica requer uma grande quantidade de cálculos de equações diferenciais que podem ser trabalhosas serem simuladas numericamente, mesmo nos modelos mais simples. Porém quando o estudo envolve múltiplos cenários a simulação numérica e a análise gráfica são facilitadores quase que imprescindíveis. De encontro a esta demanda foram estudadas diversas linguagens e programas aplicativos.

Os gráficos de dados do Datasus foram gerados através do MS Excel 2016. Estes dados exigiram simples download dos arquivos selecionados através das opções do Tabnet do Datasus, tabulação em planilha e agregação de informação. Destas informações agregadas se pode gerar diversos gráficos para análise das informações. Já os gráficos que envolvem a modelagem dinâmica exigem certas propriedades que vão além do usual. Os modelos dinâmicos biológicos envolvem simultaneamente operações de conceitos e variáveis contínuas em um ambiente de lógica binária, discreta e finita. Há também uso de

números irracionais, tais como o número “π” e o número natural “e”.

A não linearidade dos modelos epidêmicos torna impossível a derivação exata das equações diferenciais que compõem seus sistemas. Para estes casos são requeridos diversos testes com diferentes métodos de integração numérica. O algoritmo mais simples, e intensamente utilizado, é o método de Euler. O método de Euler propõe substituir as equações diferenciais por equações discretas análogas. Utilizando este método pode-se simular numericamente um sistema de equações diferenciais ordinárias (EDO ou ODE na tradução inglesa) em um período de tempo devidamente programado. O problema é que este método possui baixa acurácia e frequente retorna resultados espúrios que são facilmente refutados por métodos analíticos. Este problema se manifesta mais patente quando o período de tempo simulado para os modelos epidêmicos é grande, pois se perdem as variações infinitesimais que ocorrem no período. Outros métodos de integração numérica também apresentaram resultados indesejáveis. Por isto é recomendável um estudo prévio do método de integração numérica antes da simulação.

Adicionalmente o modelo desenvolvido neste trabalho envolve a resolução de matriz de estrutura irregular. Esta característica requer métodos numéricos adequados. Estes métodos de resolução de sistemas de equações ordinárias com matriz de estrutura irregular são implementados como padrão em programas próprios para engenharia. Uma outra alternativa seria implementar um programa em linguagens que incorporam algoritmos de resolução matemática em suas rotinas, tais como FORTRAN e C\C++. Entretanto esta alternativa é muito mais trabalhosa e inadequada para o desenvolvimento no prazo proposto para o trabalho.

Durante o desenvolvimento dos trabalhos de pesquisa para este projeto algumas abordagens de simulação numérica foram utilizadas, dentre as quais se podem destacar os programas R Project, Scilab, XCos, GNU Octave, Matlab® e Simulink®.

A princípio o R Project é software desenvolvido para estatística, porém, veem sendo amplamente adotado para as mais diversas finalidades. Por ser um software aberto implementado em linguagens bem estabelecidas e também por ter um vasto público de programadores o R Project acabou absorvendo bibliotecas para os mais diversos fins. Para a simulação dos modelos deste trabalho a biblioteca utilizada foi a DeSolve. Todavia mesmo fazendo uso destas bibliotecas específicas foi necessário uma série de adaptações para os modelos. Face a estas questões ainda surge a necessidade de validação destas bibliotecas para os fins pretendidos o que não é escopo deste trabalho.

As experiências com os programas Scilab, Scicoslab e GNU Octave foram adequadas, porém estes programas têm limitações em desempenho ou recursos quando comparados com o Matlab® e Simulink®. O Matlab® e Simulink® que são programas adotados nos ambientes mais críticos de Engenharia e Controle. Estes softwares aplicativos desenvolvidos pela MathWorks® são correntemente utilizados em diversas indústrias,

inclusive pela indústria farmacêutica. Nestes programas há ferramentas apropriadas para a simulação do modelo e para a formulação dos gráficos.

No Matlab 2015a as equações diferencias são resolvidas por “default” pelo método de integração numérica de Runge-Guta Dormand-Prince “ODE45” que resolve tantas matrizes regulares quanto irregulares com duplicação de ponto flutuante entre outras implementações para resolução de sistemas de equações diferenciais complexos.

Cobertura Vacinal

Segundo Moraes et al. a cobertura vacinal real é a resultante de um conjunto amplo de aspectos, a saber (60):

- O cálculo deve estar baseado no número de crianças que receberam o esquema completo;
- As doses aplicadas devem estar corretas em relação à idade (adequação epidemiológica) e aos intervalos (adequação imunológica);
- A adesão ao Programa deve ter ocorrido sem abandono entre a primeira e as demais doses, ou entre as diferentes vacinas;
- Além do valor médio referente ao conjunto da população, a adesão deve ser calculada para os diferentes estratos populacionais, uma vez que as condições de vida parecem influenciar a cobertura;
- As informações para o cálculo da adesão devem ser obtidas mediante análise das cópias das cadernetas de vacinação existentes nos serviços de saúde, ou por meio de inquéritos Domiciliar.

Para Moraes et al. a cobertura obtida para cada vacina específica não corresponde à cobertura pelo esquema completo para cada criança, fornecendo, geralmente, valores super estimados (60).

Moraes et al. argumentam ainda que há diferença significativa entre doses aplicadas e doses corretas, que existem divergências entre dados de produção e dados de inquéritos, que há problemas de acesso ou adesão ao Programa Nacional de Imunizações (PNI) e que as diferenças intra-estaduais e intra-municipais são importantes devem ser consideradas (60).

Outros autores (3,45,101,104,149) afirmam ainda que múltiplos fatores podem diminuir a eficácia da vacina. Alguns fatores que diminuem a eficácia da vacina de rotavírus são a deficiência de micronutrientes na dieta, a aplicação concomitante com a vacina antipólio oral, infecções por rotavírus em estágios muito precoces da vida, elevada presença de enteropatógenos bacterianos e parasitários no ambiente e a circulação de vírus não usuais (3,39,45,101,104,149).

Os indivíduos de menor renda são mais susceptíveis aos efeitos da diminuição da eficácia da vacina (3,39,45,101,104,149).

CONCLUSÕES

Os modelo SIR é robusto para a simulação numérica de uma epidemia de rotavírus com imunização de sorotipos. O modelo SIR com vacinação pediátrica poderia em teoria contribuir para entender a reprodutividade efetiva dos diferentes sorotipos de rotavírus após a aplicação das diferentes vacinas. Pode-se simular numericamente este modelo SIR com parâmetros apontados na literatura nas quais se conclui que a duração da doença pode influir na disseminação do rotavírus de maneira importante. Todavia são necessários mais estudos para melhor caracterizar a rotavirose no Estado de São Paulo permitindo uma estimativa para parametrização e verificação do modelo.

LIMITAÇÕES

A maior parte dos casos de rotavirose não envolve internações e estes casos não são notificados. Há poucos dados experimentais da rotavirose, na maior parte das internações não há confirmação laboratorial, também não estão disponíveis os sorotipos causadores das infecções, o que possibilitaria um estudo mais preciso dos principais sorotipos causadores de infecção no Estado de São Paulo e como eles seriam afetados pelas vacinas.

Os estudos que caracterizam e quantificam os efeitos das epizootias e do efeito de proteção pela amamentação no Estado de São Paulo são insuficientes.

SUGESTÕES DE CONTINUIDADE

Existem profundas diferenças regionais entre as rotaviroses no mundo que devem ser consideradas no modelo. Em especial:

I. Caráter urbano ou rural;

II. Sazonalidade;

III. Sorotipo prevalente;

IV. Susceptibilidade da população.

Todas estas características acima precisam ser melhor caracterizadas no Estado de São Paulo. Se sugerem levantamentos através de testes clínicos, testes laboratoriais e inquéritos.

A amamentação contribui para o controle da rotavirose e, portanto, são necessários mais estudos para melhor caracterizar esta influência.

O período de 2000 a 2005 sugere que outros fatores contribuíram para o controle da rotavirose além da vacina que precisam ser estudados, com por exemplo renda per capta, saneamento, IDH e etc.

Se sugerem estudos de terapias que reduzam o tempo da duração da infecção por rotavírus e a determinação de seus respectivos custo-eficácia em modelos que considerem o efeito de rebanho.

Uma vez verificado o modelo pode-se desenvolver um piloto de um programa aplicativo autônomo para a simulação de modelos epidêmicos.

REFERÊNCIAS

1. Wardlaw T, Salama P, Brocklehurst C, Chopra M, Mason E. Diarrhoea: why children are still dying and what can be done. Lancet [Internet]. 2010 Mar 13 [cited 2018 Jul 2];375(9718):870–2. Available from: https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/ PIIS0140-6736(09)61798-0.pdf

2. Troeger C, Forouzanfar M, Rao PC, Khalil I, Brown A, Reiner RC, et al. Estimates of global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of diarrhoeal diseases: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. Lancet Infect Dis [Internet]. 2017 Sep 1 [cited 2018 Aug 22];17(9):909–48. Available from: https://www.sciencedirect. com/science/article/pii/S1473309917302761

3. Crawford SE, Ramani S, Tate JE, Parashar UD, Svensson L, Hagbom M, et al. Rotavirus infection. Nat Rev Dis Prim [Internet]. 2017 Nov 9 [cited 2018 Aug 20];3:17083. Available from: http://www.nature. com/articles/nrdp201783

4. Bernstein DI. Rotavirus overview. Pediatr Infect Dis J [Internet]. 2009 Mar 1 [cited 2018 May 12];28(Suppl. 3):50–3. Available from: https://insights.ovid.com/pubmed? pmid=19252423

5. Cortese MM, Parashar UD, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of rotavirus gastroenteritis among infants and children: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep [Internet]. 2009 Feb 6 [cited 2018 Jun 20];58(RR-2):1–25. Available from: https://www.jstor.org/stable/24842362

6. Parashar UD, Hummelman EG, Bresee JS, Miller MA, Glass RI. Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children. Emerg Infect Dis [Internet]. 2003 May [cited 2018 Jul 30];9(5):565–72. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/ articles/PMC2972763/

7. Velázquez FR, Matson DO, Calva JJ, Guerrero ML, Morrow AL, Carter-Campbell S, et al. Rotavirus Infection in Infants as Protection against Subsequent Infections. N Engl J Med [Internet]. 1996 Oct 3 [cited 2018 Jul 27];335(14):1022–8. Available from: http://www. nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM199610033351404

8. Salvador PTCO, Almeida TJ de, Alves KYA, Dantas CN. A rotavirose e a vacina oral de rotavírus humano no cenário Brasileiro: revisão integrativa da literatura. Ciênc Saúde Coletiva [Internet]. 2011 Feb [cited 2018 Jun 29];16(2):567–74. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232011000200020&lng= pt&tlng=pt

9. Oliveira LH, Camacho LAB, Coutinho ESF, Ruiz-Matus C, Leite JPG. Rotavirus vaccine effectiveness in Latin American and Caribbean countries: a systematic review and meta-analysis. Vaccine. 2015;33(S1):A248–54.

10. Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo. Vacina contra rotavírus. Rev Saúde Pública [Internet]. 2006 Apr [cited 2018 Jul 13];40(2):355–8. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034891020060002000026&lng=pt&tlng=pt

11. Martins RS, Eduardo MBP, Nascimento AF. Tendência temporal da mortalidade por doenças infecciosas intestinais em crianças menores de cinco anos de idade, no estado de São Paulo, 2000-2012*. Epidemiol e Serviços Saúde [Internet]. 2016 Sep [cited 2018 Jul 20];25(3):541–52. Available from: https://www.scielosp.org/article/ress/2016.v25n3/541-552/

12. Teles E, Moscovici L, Monteiro RA, Alves D, Laprega MR, Bellissimo-Rodrigues F, et al. The effectiveness of a rotavirus vaccine in preventing hospitalizations and deaths presumably due to acute infectious diarrhea in Brazilian children: a quasi-experimental study. Rev Soc Bras Med Trop [Internet]. 2015 Apr [cited 2017 Jul 19];48(2):129–35. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822015000200129& lng=en&tlng=en

13. Glass RI, Parashar U, Patel M, Gentsch J, Jiang B. Rotavirus vaccines: successes and challenges. J Infect [Internet]. 2014 [cited 2017 Jun 10];68:S9–18. Available from: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0163445313002776

14. Lesham E, Tate JE, Steiner CA, Curns AT, Lopman BA, Parashar UD. Acute gastroenteritis hospitalizations among US children following implementation of the rotavirus vaccine. JAMA [Internet]. 2015 [cited 2018 Jul 13];313(22):2282–4. Available from: https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2319155

15. Yamin D, Atkins KE, Remy V, Galvani AP. Cost-effectiveness of rotavirus vaccination in France-accounting for indirect protection. Value Health [Internet]. 2016 [cited 2017 Jul 7];19(6):811–9. Available from: https://www.valueinhealthjournal.com/article/ S1098-3015(16)30502-2/pdf

16. Burnett E, Yen C, Tate JE, Parashar UD. Rotavirus vaccines: current global impact and future perspectives. Future Virol [Internet]. 2016 Oct [cited 2017 Jun 5];11(10):699–708. Available from: http://www.futuremedicine.com/doi/10.2217/fvl-2016-0082

17. Cortese MM, Immergluck LC, Held M, Jain S, Chan T, Grizas AP, et al. Effectiveness of monovalent and pentavalent rotavirus vaccine. Pediatrics [Internet]. 2013 Jul 1 [cited 2017 Feb 9];132(1):e25-33. Available from: http://pediatrics.aappublications.org/cgi/doi/10.1542/ peds.2012-3804

18. Correia JB, Patel MM, Nakagomi O, Montenegro FMU, Germano EM, Correia NB, et al. Effectiveness of monovalent rotavirus vaccine (Rotarix) against severe diarrhea caused by serotypically unrelated G2P[4] strains in Brazil. J Infect Dis [Internet]. 2010 Feb [cited 2017 Jun 7];201(3):363–9. Available from: https://academic.oup.com/jid/article-lookup/doi/10. 1086/649843

19. Angel J, Franco MA, Greenberg HB. Rotavirus vaccines: recent developments and future considerations. Nat Rev Microbiol [Internet]. 2007 Jul 1 [cited 2018 Jul 26];5(7):529–39. Available from: http://www.nature.com/doifinder/10.1038/nrmicro1692

20. Sociedade Brasileira de Imunizações [Internet]. Calendário de Vacinação SBIm Criança. 2017 [cited 2018 Jul 25]. Available from: https://sbim.org.br/images/calendarios/ calend-sbim-crianca.pdf

21. Alves D, Gagliardi HF. Técnicas de modelagem de processos epidêmicos e evolucionários. São Carlos, SP: SBMAC; 2006. (Notas em Matemática Aplicada).

22. Caro JJ, Briggs AH, Siebert U, Kuntz KM. Modeling good research practices— overview. Med Decis Mak [Internet]. 2012 Sep 18 [cited 2018 Aug 10];32(5):667–77. Available from: http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0272989X12454577

23. Brisson M, Edmunds WJ. Economic evaluation of vaccination programs: the impact of herd-immunity. Med Decis Mak [Internet]. 2003 Jan 2 [cited 2018 Aug 10];23(1):76–82. Available from: http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0272989X02239651

24. Soárez PC. Uso de modelos de análise de decisão nos programas de vacinação contra a varicela [tese] [Internet]. São Paulo, SP: Universidade de São Paulo; 2009 [cited 2018 Jul 13]. Available from: http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5137/tde-09122009-162209/ publico/ PATRICIACoelhoSoarez.pdf

25. Loze PM, Nasciben LB, Sartori AMC, Itria A, Novaes HMD, de Soárez PC. Vaccines are different: a systematic review of budget impact analyses of vaccines. Vaccine [Internet]. 2017 May [cited 2017 Jul 7];35(21):2781–93. Available from: http://dx.doi.org/ 10.1016/j.vaccine.2017.03.088

26. Anderson RM, May RM. Population biology of infection diseases: Part I. Nature. 1979;280:361–7.

27. May RM, Anderson RM. Population biology of infectious diseases: Part II. Nature. 1979;280(5722):455–61.

28. Anderson RM, May RM. Vaccination and herd immunity to infectious diseases. Nature [Internet]. 1985 Nov 28 [cited 2017 Jul 17];318(6044):323–9. Available from: http://www.nature.com/ doifinder/10.1038/318323a0

29. Dye C. Infectious diseases of humans: dynamics and control. Trends Ecol Evol [Internet]. 1991 Oct [cited 2017 Nov 3];6(10):340–1. Available from: https://global.oup.com/ academic/product/infectious-diseases-of-humans-9780198540403#.WfznV0aUwvs.mendeley

30. Keeling MJ, Woolhouse MEJ, May RM, Davies G, Grenfell BT. Modelling vaccination strategies against foot-and-mouth disease. Nature [Internet]. 2003 [cited 2018 Jul 13];421(6919):136–42. Available from: www.nature.com

31. Pollard SL, Malpica-Llanos T, Friberg IK, Fischer-Walker C, Ashraf S, Walker N. Estimating the herd immunity effect of rotavirus vaccine. Vaccine [Internet]. 2015 [cited 2017 Jul 7];33(32):3795–800. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine. 2015.06.064

32. Ross R. The preventation of malaria. Proc R Soc London A Math Phys Eng Sci [Internet]. 1911 [cited 2018 Jul 13]. Available from: https://royalsociety.org/

33. Ross R. “The Prevention of Malaria.” A review reviewed. Ind Med Gaz [Internet]. 1911 Apr [cited 2018 Jul 19];46(4):154–5. Available from: https://www.ncbi.nlm .nih.gov/pmc/articles/PMC5171433/pdf/ indmedgaz71691-0035.pdf

34. Ross R. The mathematics of malaria. Br Med J [Internet]. 1911 [cited 2018 Jul 19];1(2626):1023. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2333765/

35. Ross R. Some quantitative studies in epidemiology. Nature [Internet]. 1911 Oct 5 [cited 2018 Jul 19];87(2188):466–7. Available from: http://www.nature.com/ articles/087466a0

36. Franco LJ, Passos ADCP. Fundamentos de epidemiologia. 2a ed. São Paulo, SP: Manole; 2010.

37. Rothman K, Greenland S, Lash T. Modern epidemiology. 3rd ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2007.

38. Victora CG, Aquino EML, do Carmo Leal M, Monteiro CA, Barros FC, Szwarcwald CL. Maternal and child health in Brazil: progress and challenges. Lancet [Internet]. 2011 May 28 [cited 2018 Jul 18];377(9780):1863–76. Available from: https://www.thelancet.com/

39. Barreto ML, Teixeira MG, Bastos FI, Ximenes RAA, Barata RB, Rodrigues LC. The impact of the Brazil experience in Latin America. Lancet [Internet]. 2011 [cited 2018 Jul 18];377(9782):1984–6. Available from: https://www.thelancet.com/

40. Reichenheim ME, De Souza ER, Moraes CL, De Mello Jorge MHP, Da Silva CMFP, De Souza Minayo MC. Violence and injuries in Brazil: The effect, progress made, and challenges ahead. Lancet [Internet]. 2011 [cited 2018 Jul 18];377(9781):1962–75. Available from: https://www.thelancet.com/

41. Bishop R, Davidson GP, Holmes IH, Ruck BJ. Virus particles in epithelial cells of duodenal mucosa from children with acute non-bacterial gastroenteritis. Lancet [Internet]. 1973 Dec 8 [cited 2018 Aug 15];302(7841):1281–3. Available from: https://www.science direct.com/science/article/pii/S0140673673928675

42. Bishop RF. Natural history of human rotavirus infection. In: Chiba S, Estes MK, Nakata S, Calisher CH, editors. Viral gastroenteritis. Vienna: Springer; 1996. p. 119–28.

43. Bentama I, Soussi I, Ghanimi Z, Riane S, Tligui H, Mdaghri Alaoui A, et al. Epidemic of nosocomial infection by rotavirus in a neonatology service. Rev Med Brux [Internet]. 2012 [cited 2018 Jul 13];33(6):519–24. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/ pubmed/23373122

44. Chandran A, Heinzen RR, Santosham M, Siberry GK. Nosocomial rotavirus infections: A systematic review. J Pediatr [Internet]. 2006 Oct [cited 2017 Jun 5];149(4):441–7. Available from: http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022347606003829

45. Ferreira MSR, Garcia R de CC, Xavier M da PTP, Ribeiro RL, Assis RM, Mota M do CM, et al. Genotyping of gastroenteric viruses in hospitalised children: First report of norovirus GII.21 in Brazil. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2012;107(8):1064–7.

46. Matthijnssens J, Otto PH, Ciarlet M, Desselberger U, Van Ranst M, Johne R. VP6sequence-based cutoff values as a criterion for rotavirus species demarcation. Arch Virol [Internet]. 2012 Jun 20 [cited 2018 Aug 29];157(6):1177–82. Available from: http://link.springer.com/10.1007/s00705-012-1273-3

47. Desselberger U. Rotaviruses. Virus Res [Internet]. 2014 Sep 22 [cited 2018 Jul 19];190:75–96. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/ S0168170214002640?via%3Dihub

48. Ramig RF. Pathogenesis of intestinal and systemic rotavirus infection. J Virol [Internet]. 2004 Oct [cited 2018 Aug 2];78(19):10213–20. Available from: http://jvi.asm. org/content/78/19/10213.full.pdf+html

49. Lundgren O, Svensson L. Pathogenesis of rotavirus diarrhea. Microbes Infect [Internet]. 2001 Nov 1 [cited 2018 Sep 3];3(13):1145–56. Available from: https://www. sciencedirect.com/science/article/pii/S1286457901014757

50. Hariharan Jayaram, M.K Estes, B.V.Venkataram Prasad, Emerging themes in rotavirus cell entry, genome organization, transcription and replication. Virus Research [Internet]. 2004 [cited 2018 Aug 2];101(1): 67-81. Available from: https://www.sciencedirect. com/science/article/pii/S016817020300371X

51. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica [Internet]. Doença diarréica por rotavírus: Vigilância epidemiológica e prevenção pela Vacina Oral de Rotavírus Humano - VORH. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2006 [cited 2018 Jul 30]. Available from: http://www.dive.sc.gov.br/conteudos/ imunizacao/publicacoes/Informe tecnico Doenca Diarreica por Rotavirus.pdf

52. Kiulia N, Hofstra N, Vermeulen L, Obara M, Medema G, Rose J. Global occurrence and emission of rotaviruses to surface waters. Pathogens [Internet]. 2015 May 13 [cited 2018 Aug 2];4(2):229–55. Available from: http://www.mdpi.com/2076-0817/4/2/229

53. Luchs A. Gastroenterite por rotavírus do grupo A: era pós-vacinal , genótipos e transmissão zoonótica. Rev Einstein. 2016;14(11):278–87.

54. Gentsch JR, Laird AR, Bielfelt B, Griffin DD, Bányai K, Ramachandran M, et al. Serotype diversity and reassortment between human and animal rotavirus strains: implications for rotavirus vaccine programs. J Infect Dis [Internet]. 2005 Sep 1 [cited 2018 Aug 13];192(s1):S146–59. Available from: https://academic.oup.com/jid/article-lookup/doi/ 10.1086/431499

55. York CJ, Schwarz AJ. Bovine rhinotracheitis vaccine and methods of production [Internet]. 1957 Sep 16 [cited 2018 Sep 27]. Available from: https://patents.google.com/ patent/US2941925A/en

56. Heinbach WF. Milk having antibodies therein and process for producing same [Internet]. 1961 Apr 4 [cited 2018 Sep 27]. Available from: https://patents.google.com/ patent/US3128230A/en

57. Baker JA. Immunization of cattle against virus diarrhea virus. 1962 Feb 1 [cited 2018 Sep 27]. Available from: https://patents.google.com/patent/US3293129A/en

58. Bass EP. Direct active modified live virus vaccine immunization against transmissible gastroenteritis in swine piglets at birth. 1967 Aug 10 [cited 2018 Sep 27]. Available from: https://patents.google.com/ patent/US3519710A/en

59. Martella V, Bányai K, Matthijnssens J, Buonavoglia C, Ciarlet M. Zoonotic aspects of rotaviruses. Vet Microbiol [Internet]. 2010 Jan 27 [cited 2018 Sep 27];140(3–4):246–55. Available from: https://www. sciencedirect.com/science/article/pii/S0378113509004003

60. Moraes JC, Almeida Ribeiro MCS, Simões O, Castro PC, Barata RB. Qual é a cobertura vacinal real? Epidemiol Serv Saúde [Internet]. 2003 Sep [cited 2017 Jul 7];12(3):7. Available from: http://scielo. iec.pa.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1679-497420 03000300005&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt

61. Prado T, Miagostovich MP, Prado T, Miagostovich MP. Virologia ambiental e saneamento no Brasil: uma revisão narrativa. Cad Saúde Pública [Internet]. 2014 Jul [cited 2017 Jun 10];30(7):1367–78. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php? script=sci_arttext&pid=S0102-311X2014000701367&ln g=pt&tlng=pt

62. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística [Internet]. Censo demográfico. 2010 [cited 2018 Jul 28]. Available from: https://www.ibge.gov.br/estatisticas-novoportal/ sociais/populacao/9662-censo-demografico-2010.html?=&t=resultados

63. Steele AD, Madhi SA, Cunliffe NA, Vesikari T, Phua KB, Lim FS, et al. Incidence of rotavirus gastroenteritis by age in African, Asian and European children: relevance for timing of rotavirus vaccination. Hum Vaccines Immunother [Internet]. 2016;12(9):2406–12. Available from: http://dx.doi.org/ 10.1080/21645515.2016.1179412

64. Rotavirus vaccines WHO position paper: January 2013 – Recommendations. Vaccine [Internet]. 2013 Dec 16 [cited 2017 Sep 7];31(52):6170–1. Available from: https://www. sciencedirect.com/science/ article/pii/S0264410X13006166?via%3Dihub

65. Black RE, Cousens S, Johnson HL, Lawn JE, Rudan I, Bassani DG, et al. Global, regional, and national causes of child mortality in 2008: a systematic analysis. Lancet [Internet]. 2010 Jun 5 [cited 2017 Sep 7];375(9730):1969–87. Available from: https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(10)60549-1/fulltext

66. Morton VK, Thomas MK, McEwen SA. Estimated hospitalizations attributed to norovirus and rotavirus infection in Canada, 2006–2010. Epidemiol Infect [Internet]. 2015 Dec 20 [cited 2018 Sep 14];143(16):3528–37. Available from: http://www.journals. cambridge.org/abstract_S0950268815000734

67. Sanford C, Langley JM, Halperin BA, Zelman M, Langley JM, MacDougall D, et al. A universal infant rotavirus vaccine program in two delivery models: effectiveness and adverse events following immunization. Hum Vaccines Immunother. 2015;11(4):870–4.

68. Gosselin V, Généreux M, Gagneur A, Petit G. Effectiveness of rotavirus vaccine in preventing severe gastroenteritis in young children according to socioeconomic status. Hum Vaccines Immunother [Internet]. 2016;12(10):2572–9. Available from: http://dx.doi.org/ 10.1080/21645515.2016.1189038

69. Shui IM, Baggs J, Patel M, Parashar UD, Rett M, Belongia EA, et al. Risk of intussusception following administration of a pentavalent rotavirus vaccine in US infants. JAMA [Internet]. 2012 Feb 8 [cited 2018 Sep 21];307(6):598–604. Available from: http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2012.97

70. Sánchez-Uribe E, Esparza-Aguilar M, Parashar UD, Richardson V. Sustained reduction of childhood diarrhea-related mortality and hospitalizations in Mexico after rotavirus vaccine universalization. Clin Infect Dis [Internet]. 2016 May 1 [cited 2018 Sep 26];62(suppl 2):S133–9. Available from: https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/ 10.1093/cid/civ1205

71. Tate JE, Burton AH, Boschi-Pinto C, Steele AD, Duque J, Parashar UD. 2008 estimate of worldwide rotavirus-associated mortality in children younger than 5 years before the introduction of universal rotavirus vaccination programmes: a systematic review and metaanalysis. Lancet Infect Dis [Internet]. 2012 Feb 1 [cited 2018 Jul 29];12(2):136–41. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1473309911702535

72. Kowalzik F, Zepp F, Hoffmann I, Binder H, Lautz D, van Ewijk R, et al. Disease burden of rotavirus gastroenteritis in children residing in Germany. Pediatr Infect Dis J [Internet]. 2015 Sep [cited 2018 Sep 14];1. Available from: http://content.wkhealth.com/ linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00006454-900000000-97584

73. Bruun T, Salamanca BV, Bekkevold T, Vainio K, Gibory M, Haugstad KE, et al. Burden of rotavirus disease in Norway: using national registries for public health research. Pediatr Infect Dis J [Internet]. 2016 Apr [cited 2018 Sep 14];35(4):396–400. Available from: http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00006454201604000-00008

74. Fischer TK, Rungoe C, Jensen CS, Breindahl M, Jørgensen TR, Nielsen J-P, et al. The burden of rotavirus disease in Denmark 2009–2010. Pediatr Infect Dis J [Internet]. 2011 Jul [cited 2018 Sep 14];30(7):e126–9. Available from: http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00006454-201107000-00034

75. Vesikari T, Itzler R, Karvonen A, Korhonen T, Van Damme P, Behre U, et al. RotaTeq®, a pentavalent rotavirus vaccine: Efficacy and safety among infants in Europe. Vaccine [Internet]. 2009 Dec 11 [cited 2018 Sep 14];28(2):345–51. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X09015710

76. Hemming-Harlo M, Markkula J, Huhti L, Salminen M, Vesikari T. Decrease of rotavirus gastroenteritis to a low level without resurgence for five years after universal RotaTeq vaccination in Finland. Pediatr Infect Dis J [Internet]. 2016 Dec [cited 2018 Sep 26];35(12):1304–8. Available from: http://insights.ovid.com/crossref?an=00006454201612000-00006

77. Vesikari T, Uhari M, Renko M, Hemming M, Salminen M, Torcel-Pagnon L, et al. Impact and effectiveness of RotaTeq® vaccine based on 3 years of surveillance following introduction of a rotavirus immunization program in Finland. Pediatr Infect Dis J [Internet]. 2013 Dec [cited 2018 Sep 26];32(12):1365–73. Available from: http://content.wkhealth.com/ linkback/ openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00006454-201312000-00023

78. Hemming M, Räsänen S, Huhti L, Paloniemi M, Salminen M, Vesikari T. Major reduction of rotavirus, but not norovirus, gastroenteritis in children seen in hospital after the introduction of RotaTeq vaccine into the National Immunization Programme in Finland. Eur J Pediatr [Internet]. 2013 Jun 30 [cited 2018 Sep 26];172(6):739–46. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23361964

79. Zhang J, Duan Z, Payne DC, Yen C, Pan X, Chang Z, et al. Rotavirus-specific and overall diarrhea mortality in Chinese children younger than 5 years. Pediatr Infect Dis J [Internet]. 2015 Oct;34(10):e233–7. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/ pubmed/26083587

80. Lamberti LM, Ashraf S, Walker CLF, Black RE. A systematic review of the effect of rotavirus vaccination on diarrhea outcomes among children younger than 5 years. Pediatr Infect Dis J. 2016;35(9):992-8.

81. Jiang J, Jiang B, Parashar U, Nguyen T, Bines J, Patel MM. Childhood intussusception: a literature review. PLoS One. 2013;8(7):e68482.

82. Sartori AMC, Valentim J, Soárez PC de, Novaes HMD. Rotavirus morbidity and mortality in children in Brazil. Rev Panam Salud Pública [Internet]. Organización Panamericana de la Salud; 2008 Feb [cited 2018 Dec 3];23(2):92–100. Available from: http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_ arttext&pid=S102049892008000200004&lng=en&nrm=iso&tlng=en

83. Lanzieri TM, Linhares AC, Costa I, Kolhe DA, Cunha MH, Ortega-Barria E, et al. Impact of rotavirus vaccination on childhood deaths from diarrhea in Brazil. Int J Infect Dis [Internet]. Elsevier; 2011 Mar 1 [cited 2018 Dec 3];15(3):e206–10. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/ S1201971210025427

84. Carmo GMI, Yen C, Cortes J, Siqueira AA, de Oliveira WK, Cortez-Escalante JJ, et al. Decline in diarrhea mortality and admissions after routine childhood rotavirus immunization in Brazil: a time-series analysis. PLoS Med [Internet]. Public Library of Science; 2011 Apr [cited 2017 Jul 19];8(4):e1001024. Available from: http://www.ncbi. nlm.nih.gov/pubmed/21526228

85. Sáfadi MAP, Berezin EN, Munford V, Almeida FJ, de Moraes JC, Pinheiro CF, et al. Hospital-Based Surveillance to Evaluate the Impact of Rotavirus Vaccination in São Paulo, Brazil. Pediatr Infect Dis J [Internet]. 2010 Jun [cited 2017 Jul 19];29(11):1. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/ pubmed/20543761

86. Cook SM, Glass RI, LeBaron CW, Ho MS. Global seasonality of rotavirus infections. Bull World Health Organ. 1990;68(2):171–7.

87. Levy K, Hubbard AE, Eisenberg JNS. Seasonality of rotavirus disease in the tropics: a systematic review and meta-analysis. Int J Epidemiol [Internet]. 2008 Dec 1 [cited 2017 Mar 9];38(6):1487–96. Available from: https://academic.oup.com/ije/article-lookup/doi/10.1093/ ije/dyn260

88. Than VT, Jeong S, Kim W. A systematic review of genetic diversity of human rotavirus circulating in South Korea. Infect Genet Evol [Internet]. 2014 Dec [cited 2017 Mar 9];28:462–9. Available from: http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1567134814003086

89. Soares LS, Guerra SFS, Oliveira ASL, Santos FS, Menezes EMFC, Mascarenhas JAP, et al. Diversity of rotavirus strains circulating in Northern Brazil after introduction of a rotavirus vaccine: high prevalence of G3P[6] genotype. J Med Virol [Internet]. 2014 Jun [cited 2017 Mar 9];86(6):1065–72. Available from: http://doi.wiley.com/10.1002/jmv.23797

90. Kolling G, Wu M, Guerrant RL. Enteric pathogens through life stages. Front Cell Infect Microbiol [Internet]. 2012 Aug 25 [cited 2018 Sep 12];2:114. Available from: http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fcimb.2012.00114/abstract

91. Atherly DE, Lewis KDC, Tate J, Rheingans RD. Projected health and economic impact of rotavirus vaccination in GAVI-eligible countries: 2011–2030. Vaccine [Internet]. 2012 Apr 27 [cited 2018 Sep 12];30:A7–14. Available from: https://www.sciencedirect.com/ science/article/pii/S0264410X11020457

92. Yamin D, Atkins KE, Remy V, Galvani AP. Cost-effectiveness of rotavirus vaccination in France—accounting for indirect protection. Value Heal [Internet]. 2016 Sep 1 [cited 2018 Sep 12];19(6):811–9. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/ article/pii/S1098301516305022?via%3Dihub

93. Murphy TV, Gargiullo PM, Massoudi MS, Nelson DB, Jumaan AO, Okoro CA, et al. Intussusception among infants given an oral rotavirus vaccine. N Engl J Med [Internet]. 2001 Feb 22 [cited 2018 Sep 21];344(8):564–72. Available from: http://www.nejm.org/doi/ abs/10.1056/NEJM200102223440804

94. Yen C, Tate JE, Hyde TB, Cortese MM, Lopman BA, Jiang B, et al. Rotavirus vaccines. Hum Vaccin Immunother [Internet]. 2014 Jun 4 [cited 2018 Aug 1];10(6):1436–48. Available from: https://www.tandfonline.com/doi/full/10.4161/hv.28857

95. Punnoose AR, Kasturia S, Golub RM. Intussusception. JAMA [Internet]. 2012 Feb 8 [cited 2017 Jul 27];307(6):628–628. Available from: http://jama.jamanetwork.com/article. aspx?doi=10.1001/jama.2012.45

96. Yen C, Healy K, Tate JE, Parashar UD, Bines J, Neuzil K, et al. Rotavirus vaccination and intussusception – Science, surveillance, and safety: A review of evidence and recommendations for future research priorities in low and middle income countries. Hum Vaccin Immunother [Internet]. Taylor & Francis; 2016;12(10):2580–9. Available from: http://dx.doi.org/10.1080/21645515.2016.1197452

97. Nossal GJ V. The global alliance for vaccines and immunization—a millennial challenge. Nat Immunol [Internet]. 2000 Jul 1 [cited 2018 Aug 2];1(1):5–8. Available from: http://www.nature.com/articles/ni0700_5

98. Gavi The Vaccine Alliance. Supply and procurement: roadmap rotavirus. Geneva: Gavi; 2013.

99. Bines JE, At Thobari J, Satria CD, Handley A, Watts E, Cowley D, et al. Human neonatal rotavirus vaccine (RV3-BB) to target rotavirus from birth. N Engl J Med [Internet]. 2018 Feb 22 [cited 2018 Aug 23];378(8):719–30. Available from: http://www.nejm.org/doi/ 10.1056/NEJMoa1706804

100. Shim E, Feng Z, Martcheva M, Castillo-Chavez C. An age-structured epidemic model of rotavirus with vaccination. J Math Biol [Internet]. 2006 [cited 2017 Jul 26];(53):719–746. Available from: https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2Fs00285-006-0023-0.pdf

101. Justino MCA, Campos EMNA, Mascarenhas JAP, Soares LS, Soares SGR, Soares TS, et al. Detecção de antígenos de rotavírus no soro de crianças hospitalizadas por gastroenterite aguda em Belém, Estado do Pará, Brasil. Rev Pan-Amaz Saude [Internet]. 2016 [cited 2017 Jun 10];7:153–8. Available from: http://scielo.iec.pa.gov.br/pdf/rpas/v7nesp/2176-6223-rpas7-esp-00153.pdf

102. Dietz K, Heesterbeek JAP. Daniel Bernoulli's epidemiological model revisited. Math Biosci [Internet]. 2002 [cited 2017 Jul 7];180(1–2):1–21. Available from: http://linkinghub. elsevier.com/retrieve/pii/S0025556402001220

103. Keeling MJ, Rohani P. Modeling infectious diseases in humans and animals [Internet]. Princeton, NJ: Princeton University Press; 2008

104. Pons-Salort M, Parker EPK, Grassly NC. The epidemiology of non-polio enteroviruses: recent advances and outstanding questions. Curr Opin Infect Dis [Internet]. 2015 Oct [cited 2018 Oct 3];28(5):479–87. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih. gov/pubmed/26203854

105. Metcalf CJE, Lessler J. Opportunities and challenges in modeling emerging infectious diseases. Science [Internet]. 2017 Jul 14 [cited 2018 Oct 3];357(6347):149–52. Available from: http://www.ncbi. nlm.nih.gov/pubmed/28706037

106. Pons-Salort M, Grassly NC. Serotype-specific immunity explains the incidence of diseases caused by human enteroviruses. Science [Internet]. 2018 Aug 24 [cited 2018 Oct 3];361(6404):800–3. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30139872

107. Roy M. Anderson RMM. Infectious diseases of humans: dynamics and control. New York, NY: Oxford University Press; 1992.

108. Bailey NTJ. The mathematical theory of infectious diseases and its applications. 2nd ed. London: Griffin; 1975.

109. Murray JD. Mathematical biology. New York: Springer; 2002.

110. Merler S, Ajelli M. The role of population heterogeneity and human mobility in the spread of pandemic influenza. Proceedings Biol Sci [Internet]. 2010 Feb 22 [cited 2018 Oct 3];277(1681):557–65. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19864279

111. Brauer F, van den Driessche P, Wu J, editors. Mathematical epidemiology. Berlin: Springer; 2008.

112. Kermack WO, McKendrick AG. A Contribution to the Mathematical Theory of Epidemics. Lodon, UK: The Royal Society; 1927 Aug 1 [cited 2017 Feb 22];115(772):700–21. Available from: http://rspa. royalsocietypublishing.org/cgi/doi/10.1098/rspa.1927.0118

113. Kermack WO, McKendrick AG. Contributions to the Mathematical Theory of Epidemics. II. The Problem of Endemicity. Proc R Soc A Math Phys Eng Sci [Internet]. The Royal Society; 1932 Oct 1 [cited 2018 Jul 30];138(834):55–83. Available from: http://rspa.royalsocietypublishing.org/cgi/doi/10.1098/ rspa.1932.0171

114. Kermack WO, McKendrick AG. Contributions to the Mathematical Theory of Epidemics. III. Further Studies of the Problem of Endemicity. Proc R Soc A Math Phys Eng Sci [Internet]. London, UK: The Royal Society; 1933 Jul 3 [cited 2018 Jul 26];141(843):94– 122. Available from: http://rspa. royalsocietypublishing.org/cgi/doi/10.1098/rspa.1933.0106

115. Pitzer VE, Patel MM, Lopman BA, Viboud C, Parashar UD, Grenfell BT. Modeling rotavirus strain dynamics in developed countries to understand the potential impact of vaccination on genotype distributions. Proc Natl Acad Sci [Internet]. 2011;108(48):19353–8. Available from: http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1110507108

116. Pitzer VE, Atkins KE, de Blasio BF, van Effelterre T, Atchison CJ, Harris JP, et al. Direct and indirect effects of rotavirus vaccination: comparing predictions from transmission dynamic models. PLoS One. 2012;7(8):e42320.

117. Atkins KEKE, Shim E, Pitzer VEVE, Galvani APAP. Impact of rotavirus vaccination on epidemiological dynamics in England and Wales. Vaccine. 2012;30(3):552–64.

118. Park J, Goldstein J, Haran M, Ferrari M. An ensemble approach to predicting the impact of vaccination on rotavirus disease in Niger. Vaccine [Internet]. 2017 Oct 13 [cited 2018 Oct 6];35(43):5835–41. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/ article/pii/S0264410X17312367

119. Tien JH, Earn DJD. Multiple transmission pathways and disease dynamics in a waterborne pathogen model. Bull Math Biol [Internet]. 2010 Aug 9 [cited 2018 Oct 6];72(6):1506–33. Available from: http://link.springer.com/10.1007/s11538-010-9507-6

120. House T, Ross J V., Sirl D. How big is an outbreak likely to be? Methods for epidemic final-size calculation. Proc R Soc A Math Phys Eng Sci [Internet]. 2012 Dec 5 [cited 2018 Oct 6];469(2150):20120436–20120436. Available from: http://rspa.royalsocietypublishing. org/cgi/doi/10.1098/rspa.2012.0436

121. José MV, Bobadilla JR. Epidemiological model of diarrhoeal diseases and its application in prevention and control. Vaccine. 1994;12(2):109-16.

122. A. R. McLean, S. M. Blower. Imperfect vaccines and herd immunity to HIV, Proceedings of the Royal Society of London B: Biological Sciences, 253:9-13, 1993.

123. Mclean AR. Vaccines and their impact on the control of disease. Br Med Bull [Internet]. 1998 Jan 1 [cited 2018 Jul 31];54(3):545–56. Available from: https://academic.oup. com/bmb/article-lookup/doi/10.1093/oxfordjournals.bmb.a011709

124. Almeida PR. Modelos epidemicos SIR, contínuos e discretos, estratégias de vacinação [Dissertação]. Viçosa: Universidade Federal de Viçosa; 2014.

125. Heesterbeek H, Anderson RM, Andreasen V, Bansal S, DeAngelis D, Dye C, et al. Modeling infectious disease dynamics in the complex landscape of global health. Science [Internet]. 2015 [cited 2018 Oct 6]; 347(6227):aaa4339. Available from: http://science. sciencemag.org/

126. Keeling MJ, Grenfell BT. Individual-based perspectives on R(0). J Theor Biol [Internet]. 2000 Mar 7 [cited 2016 Sep 6];203(1):51–61. Available from: http://www.ncbi. nlm.nih.gov/pubmed/10677276

127. Jones JH. Notes on R0. Stanford, CA: Stanford University; 2007.

128. Yang CK. Using age of infection models to derive an explicit expression for R0 [thesis]. Vancouver:University of British Columbia; 2007.

129. Heesterbeek JAP. A brief history of R0 and a recipe for its calculation. Acta Biotheor [Internet]. 2002;50(3):189–204. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/ 12211331

130. Ferguson NM, Mallett S, Jackson H, Roberts N, Ward P. A population-dynamic model for evaluating the potential spread of drug-resistant influenza virus infections during community-based use of antivirals. J Antimicrob Chemother [Internet]. 2003 Apr 1 [cited 2018 Oct 6];51(4):977–90. Available from: https://academic.oup.com/jac/articlelookup/doi/10.1093/jac/dkg136

131. Clavel F, Hance AJ. HIV drug resistance. N Engl J Med [Internet]. 2004 Mar 4 [cited 2018 Oct 6];350(10):1023–35. Available from: http://www.nejm.org/doi/abs/10. 1056/NEJMra025195

132. Menzies NA, Cohen T, Lin H-H, Murray M, Salomon JA. Population health impact and cost-effectiveness of tuberculosis diagnosis with Xpert MTB/RIF: a dynamic simulation and economic evaluation. PLoS Med [Internet]. 2012 Nov 20 [cited 2018 Oct 6];9(11):e1001347. Available from: http://dx.plos.org/10.1371/journal.pmed.1001347

133. Dye C, Williams BG, Grenfell B, Pascual M, Newell ML, Ward MJ, et al. The population dynamics and control of tuberculosis. Science [Internet]. 2010 May 14 [cited 2018 Oct 6];328(5980):856–61. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20466923

134. Hethcote HW. The Mathematics of infectious diseases. SIAM Rev [Internet]. 2000 [cited 2018 Jul 13];42(4):599–653. Available from: http://www.siam.org/journals/sirev/424/37190.html

135. Heesterbeek H. The Law of Mass-Action in Epidemiology: A Historical Perspective. In: Cuddington K, Beisner BE. Ecological paradigms lost : routes of theory change. Burlington, USA. Elsevier Academic Press; 2005 , 81-103.

136. Ruffino-Netto A. Cálculo do risco de infecção tuberculosa levando em consideração pessoas perdidas de seguimento. Revista da Divisão Nacional de Tuberculose. 1976 Dec 17 [cited 2017 Jun 31]; 20(2):383-390.

137. Ruffino-Netto A, Arantes GR. Modelo matemático para estimar impacto epidemiológico da vacinação BCG. Rev. Saúde Pública [Internet]. 1977 Dec [cited 2017 Jun 27]; 11(4): 502509. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S003489101977000400007&lng=en. http://dx.doi.org/10.1590/S0034-89101977000400 007.

138. Ruffino-Netto A. Modelos epidemiométricos em tuberculose: definição de “estados” e risco de infecção. Rev. Saúde Pública [Internet]. 1977 June [cited 2017 Jul 27];11(2):188198. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S003489101977000200004&lng=en. http://dx.doi.org/10.1590/S0034-89101977000200004.

139. ShareAmerica [Internet]. Desenvolvendo a próxima vacina dinheiro dos impostos salva vidas. 2015 [cited 2018 Aug 2]. Available from: https://share.america.gov/ptbr/desenvolvendo-a-proxima-vacina-dinheiro-dos-impostos-salva-vidas/

140. Shim E, Galvani AP. Impact of transmission dynamics on the cost-effectiveness of rotavirus vaccination. Vaccine [Internet]. 2009 Jun 19 [cited 2018 Sep 14];27(30):4025–30. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X09005738

141. Earn DJD, Rohani P, Bolker BM, Grenfell BT. A simple model for complex dynamical transitions in epidemics. Science [Internet]. 2000 [cited 2018 Oct 1]; 287(5453):667-70. Available from: http://science.sciencemag.org/

142. Marinho F, Passos VMA, França EB. Novo século, novos desafios: mudança no perfil da carga de doença no Brasil de 1990 a 2010. Epidemiol Serv Saúde [Internet]. 2016 Oct [cited 2018 Oct 15];25(4):713–24. Available from: http://www.iec.pa.gov.br/template_ doi_ess.php?doi=10.5123/S1679-49742016000400713&scielo=S2237-96222016000400713

143. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística [Internet]. Estatísticas do registro civil 2017 [cited 2018 Oct 15]. Available from: https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/ periodicos/135/rc_2017_v44_ informativo.pdf

144. Lanzieri T, Costa I, Shafi F, Cunha M, Ortega-Barria E, Linhares A, et al. Trends in Hospitalizations From All-Cause Gastroenteritis in Children Younger than 5 years of Age in Brazil before and after Human Rotavirus Vaccine Introduction, 1998-2007. Pediatric Infectious Disease Journal. 2010;29(7):673-5.

145. Lanzieri TM, Linhares AC, Costa I, Kolhe DA, Cunha MH, Ortega-Barria E, et al. Impact of rotavirus vaccination on childhood deaths from diarrhea in Brazil. Int J Infect Dis. 2011;15(3):e206-10.

146. Weiss RA, Esparza J. The prevention and eradication of smallpox: a commentary on Sloane (1755) 'An account of inoculation.' Philos Trans R Soc B Biol Sci. 2015; 370(1666):pii: 20140378.

147. Featherston C, Doolan M. A Critical Review of the Criticisms of System Dynamics. Proc 30th Int Conf Syst Dyn Soc [Internet]. 2012 [cited 2018 Jul 13];1–13. Available from: http://www.systemdynamics.org/conferences/2012/proceed/papers/P1228.pdf

148. Sterman JD. All models are wrong: Reflections on becoming a systems scientist. Syst Dyn Rev. 2002;18(4):501–31.

149. Desselberger U, Huppertz H-I. Immune responses to rotavirus infection and vaccination and associated correlates of protection. J Infect Dis [Internet]. 2011 Jan 15 [cited 2017 Jun 7];203(2):188–95. Available from: https://academic.oup.com/jid/articlelookup/doi/10.1093/infdis/jiq031

ANEXOS

ANEXO A – TABELAS DO DATASUS

Projeção da população residente por unidade federativa (Período de 2000 a 2016)

Projeção da População das Unidades da Federação por sexo e grupos de idade: 2000-2030

População residente por Região/Unidade da Federação e Ano

Período:2000-2016

Região/Ur	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Região Nc	13270654	13578120	13884716	14189708	14492037	14790808	15085215	15374524	15658112	15935514	16206409	16471131	16730156	16983484	17231027	17472636	17707783
.. Rondôni	1401535	1431048	1459811	1487850	1515151	1541715	1567546	1592640	1616992	1640607	1663490	1685697	1707272	1728214	1748531	1768204	1787279
.. Acre	587407	602009	616781	631650	646548	661427	676252	690997	705635	720132	734447	748616	762631	776463	790101	803513	816687
.. Amazon	2872524	2946727	3021363	3096127	3170740	3244995	3318679	3391594	3463562	3534456	3604165	3672969	3740976	3807921	3873743	3938336	4001667
.. Roraima	336829	351178	365275	379035	392392	405273	417634	429406	440533	450969	460678	469943	479073	488072	496936	505665	514229
.. Pará	6386876	6516683	6646479	6775865	6904392	7031660	7157305	7281011	7402515	7521656	7638340	7751993	7862333	7969654	8073924	8175113	8272724
.. Amapá	499330	519202	538836	558398	577786	596914	615692	634068	651977	669360	686189	702638	718906	734996	750912	766679	782295
.. Tocantir	1186153	1211273	1236171	1260783	1285028	1308824	1332107	1354808	1376898	1398334	1419100	1439275	1458965	1478164	1496880	1515126	1532902
Região Nc	48946038	49573070	50188084	50789908	51376866	51947102	52499041	53031557	53543869	54035553	54506351	54955883	55384833	55794707	56186190	56560081	56915936
.. Maranhã	5794912	5879264	5964486	6049974	6135099	6219144	6301445	6381473	6458789	6533027	6603880	6670977	6734353	6794301	6850884	6904241	6954036
.. Piauí	2877450	2912304	2945649	2977378	3007333	3035330	3061253	3085026	3106597	3125918	3142946	3158000	3171456	3183404	3193956	3203262	3211411
.. Ceará	7601788	7718435	7830721	7938714	8042368	8141584	8236289	8326445	8412055	8493155	8569783	8642630	8712413	8779338	8843553	8905225	8964432
.. Rio Gran	2837885	2884661	2930535	2975550	3019694	3062933	3105227	3146552	3186891	3226259	3264647	3302061	3338489	3373959	3408510	3442175	3474998
.. Paraíba	3472839	3507296	3542012	3576975	3612078	3647204	3682222	3717022	3751507	3785598	3819237	3852082	3883822	3914421	3943885	3972202	3999415
.. Pernaml	8119689	8212595	8304375	8395002	8484308	8572129	8658333	8742825	8825549	8906488	8985658	9062506	9136697	9208550	9278152	9345603	9410772
.. Alagoas	2897880	2937414	2975948	3013346	3049431	3084050	3117060	3148387	3177975	3205791	3231836	3256277	3279289	3300935	3321305	3340502	3358527
.. Sergipe	1824047	1856879	1888967	1920338	1950985	1980891	2010083	2038561	2066358	2093507	2120052	2145945	2171137	2195662	2219574	2242937	2265779
.. Bahia	13519548	13664222	13805391	13942631	14075570	14203837	14327129	14445266	14558148	14665810	14768312	14865405	14957177	15044137	15126371	15203934	15276566
Região Su	73974228	74925027	75852218	76755340	77634148	78488527	79318449	80123750	80904319	81660443	82392683	83103755	83795056	84465570	85115623	85745520	86356952
.. Minas G	18178042	18402608	18620721	18832431	19037702	19236503	19428834	19614742	19794278	19967560	20134742	20294485	20446840	20593356	20734097	20869101	20997560
.. Espírito	3194255	3244851	3295622	3346440	3397224	3447900	3498381	3548614	3598524	3648075	3697243	3745577	3792874	3839366	3885049	3929911	3973697
.. Rio de Ja	14802363	14954176	15100157	15240284	15374696	15503631	15627358	15746038	15859866	15969092	16074006	16175495	16273984	16369179	16461173	16550024	16635996
.. São Paul	37799568	38323392	38835718	39336185	39824526	40300493	40763876	41214356	41651651	42075716	42486692	42888198	43281358	43663669	44035304	44396484	44749699
Região Su	25386219	25692035	25989162	26278032	26559000	26832459	27098800	27358348	27611414	27858309	28099409	28336491	28569231	28795762	29016114	29230180	29439773
.. Paraná	9665335	9786066	9903412	10017462	10128262	10235875	10340390	10441872	10540407	10636065	10728961	10820421	10910374	10997465	11081692	11163018	11242720
.. Santa Ca	5454145	5539977	5626501	5713792	5801932	5890979	5980986	6072000	6164049	6257173	6351418	6446209	6540596	6634254	6727148	6819190	6910553
.. Rio Gran	10266739	10365992	10459249	10546778	10628806	10705605	10777424	10844476	10906958	10965071	11019030	11069861	11118261	11164043	11207274	11247972	11286500
Região Ce	11871208	12116977	12361948	12606120	12849436	13091910	13333632	13574576	13814725	14054150	14292945	14529758	14763186	14993191	15219608	15442232	15660988
.. Mato Gr	2125821	2163050	2200183	2237147	2273874	2310307	2346398	2382080	2417300	2452039	2486257	2520305	2554130	2587269	2619657	2651235	2682386
.. Mato Gr	2560993	2611854	2662431	2712685	2762537	2811904	2860741	2908961	2956496	3003310	3049348	3094547	3138822	3182113	3224357	3265486	3305531
.. Goiás	5075596	5193467	5309216	5422815	5534201	5643344	5750254	5854898	5957260	6057367	6155266	6250462	6343136	6434048	6523222	6610681	6695855
.. Distrito	2108798	2148606	2190118	2233473	2278824	2326355	2376239	2428637	2483669	2541434	2602074	2664444	2727098	2789761	2852372	2914830	2977216
Total	1,73E+08	1,76E+08	1,78E+08	1,81E+08	1,83E+08	1,85E+08	1,87E+08	1,89E+08	1,92E+08	1,94E+08	1,95E+08	1,97E+08	1,99E+08	2,01E+08	2,03E+08	2,04E+08	2,06E+08

Fonte: IBGE/Diretoria de Pesquisas. Coordenação de População e Indicadores Sociais.
Gerência de Estudos e Análises da Dinâmica Demográfica.

Projeção da população do Brasil e Unidades da Federação por sexo e idade para o período 2000-2030

Mortalidade por rotavírus por regiões do Brasil em 2016

Óbitos por causas evitáveis em menores de 5 anos - Brasil					
Óbitos p/Residênc por Região					
Categoria CID-10: A08 Infecc intestinais virais outr e as NE					
Período:2016					
Região	Óbitos_p/Residênc				
1 Região Norte	10				
2 Região Nordeste	5				
3 Região Sudeste	3				
4 Região Sul	1				
5 Região Centro-Oeste	2				
Total	21				

Fonte: MS/SVS/CGIAE - Sistema de Informações sobre Mortalidade - SIM

Nota: Em 2011, houve uma mudança no conteúdo da Declaração de Óbito, com maior detalhamento das informações coletadas. Para este ano, foram utilizados simultaneamente os dois formulários. Para mais detalhes sobre as mudanças ocorridas e os seus efeitos, veja o documento "Sistema de Informações sobre Mortalidade - SIM. Consolidação da base.

Mortalidade Geral da População até 5 anos do Estado de São Paulo (Período de 2000 a 2016)

Mortalidade - São Paulo																		
Óbitos p/Residênc por Divisão administ estadual e Ano do Óbito																		
Faixa Etária: 1 a 4 anos																		
Período:2000-2016																		
Divisão ad	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	Total
3501 Gran	905	861	826	787	773	704	705	657	633	626	565	537	571	496	538	450	515	11149
3502 Araça	23	27	25	22	19	24	24	13	21	17	16	12	10	12	15	13	21	314
3503 Arara	43	30	24	26	29	30	25	19	17	21	17	19	16	18	17	19	16	386
3504 Baixa	67	80	79	77	57	54	65	58	62	47	55	58	30	50	37	34	44	954
3505 Barre	20	11	15	9	14	18	12	11	14	9	8	11	13	12	8	7	12	204
3506 Baur	51	56	62	75	45	35	61	57	39	54	45	59	39	42	42	36	37	835
3507 Camp	143	114	133	152	120	110	119	99	114	107	89	108	94	93	104	79	90	1868
3508 Franc	29	19	29	18	20	27	22	14	19	19	18	14	15	17	10	15	11	316
3509 Maril	30	34	40	27	24	32	25	26	25	29	21	23	22	33	24	17	16	448
3510 Pirac	56	41	60	40	49	51	44	39	33	38	39	24	29	25	31	28	31	658
3511 Presi	33	18	20	20	19	15	29	20	18	20	13	16	10	23	19	14	20	327
3512 Regis	21	31	20	16	23	18	13	12	15	11	16	18	10	9	13	6	10	262
3513 Ribei	62	54	47	39	41	33	34	30	30	37	29	33	31	49	35	28	32	644
3514 São J	34	34	21	30	21	12	20	15	10	16	15	18	12	26	12	15	12	323
3515 São J	41	40	29	42	24	32	33	31	37	20	33	38	26	26	31	34	28	545
3516 Soro	126	115	104	102	77	89	100	81	72	74	69	68	56	67	56	46	63	1365
3517 Taub	102	108	80	93	76	70	74	70	55	58	63	54	48	53	56	44	56	1160
3500 Muni	2	3	1	-	2	1	-	-	-	1	-	1	-	-	-	2	-	13
Total	1788	1676	1615	1575	1433	1355	1405	1252	1214	1204	1111	1111	1032	1051	1048	887	1014	21771

Fonte: MS/SVS/CGIAE - Sistema de Informações sobre Mortalidade - SIM Consulte o site da Secretaria Estadual de Saúde para mais informações.

Nota: Em 2011, houve uma mudança no conteúdo da Declaração de Óbito, com maior detalhamento das informações coletadas. Para este ano, foram utilizados simultaneamente os dois formulários. Para mais detalhes sobre as mudanças ocorridas e os seus efeitos, veja o documento "Sistema de Informações sobre Mortalidade - SIM. Consolidação da base de dados de 2011".

Internações por Rotavirose até 5 anos no Estado de São Paulo (Período de 2000 a 2016)

Internações SUS																	
AIHs Pagas por Munic Resid SP e Ano de Competência																	
CID10 3 dígitos: A08 Infecc intestinais virais outr e as NE																	
Fx Etária 1: Menor de 1 ano, 1-4 anos																	
Período: 2000-2016																	
Resid SP	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Total	7716	7889	4966	4167	3652	3419	3317	2229	1665	1551	1726	1237	1377	960	1061	718	930

Fonte: SESSP/SIH-SUS - Sistema de Informações Hospitalares do SUS

Óbitos por Rotavirose até 5 anos no Estado de São Paulo (Período de 2000 a 2016)

Óbitos por causas evitáveis em menores de 5 anos - Brasil																		
Óbitos p/Residênc por Faixa Etária e Ano do Óbito																		
Categoria CID-10: A08 Infecc intestinais virais outr e as NE																		
Período:2000-2016																		
Faixa Etári	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	Total
0 a 6 dias	-	1	2	-	-	3	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	7
7 a 27 dias	12	5	4	2	1	3	1	7	1	3	2	1	1	1	1	1	1	47
28 a 364 di	124	127	100	82	61	69	73	34	46	28	34	21	16	14	15	12	13	869
1 a 4 anos	26	32	27	22	31	25	25	13	18	6	7	14	7	3	4	5	7	272
Total	162	165	133	106	93	100	99	54	66	37	43	36	24	18	20	18	21	1195

Fonte: MS/SVS/CGIAE - Sistema de Informações sobre Mortalidade - SIM

Nota: Em 2011, houve uma mudança no conteúdo da Declaração de Óbito, com maior detalhamento das informações coletadas. Para este ano, foramutilizados simultaneamente os dois formulários. Para mais detalhes sobre as mudanças ocorridas e os seus efeitos, veja o documento “Sistema de Informações sobre Mortalidade - SIM. Consolidação da base de dados de 2011”.

ANEXO B – TABELAS DO SI-PNI

Divisão administ estadual	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	Total
3501 Grande São Paulo	54,04	83,02	83,46	85,72	86,52	91,33	88,48	97,02	90,89	94,79	87,39	61,66
3502 Araçatuba	68,34	98,44	100,06	97,3	94,31	103,29	102,64	100,17	100,44	97,35	104,95	71,66
3503 Araraquara	59,7	91,44	90,58	92,36	89,72	93,38	91,48	99,64	91,36	95,86	85,17	65,47
3504 Baixada Santista	54,99	89,83	95,08	95,61	97,24	94,1	95,85	94,84	92,46	96,08	81,42	65,24
3505 Barretos	67,1	95,58	94,91	97,31	95,11	100,06	96,47	96,81	95,6	101,18	100,32	68,67
3506 Bauru	63,86	93,7	92,42	95,11	96,39	99,53	96,7	94,88	96,26	98,93	99,8	67,35
3507 Campinas	56,73	90,25	89,65	93,25	92,64	97,76	94,92	101,07	98,11	99,46	103,07	68,56
3508 Franca	63,89	96	97,38	98,04	93,42	94,91	87,66	97,12	94,09	91,42	65,51	63,67
3509 Marília	50,84	89,05	93,19	95,03	94,99	96,69	91,83	95,97	93,61	92	88,89	63,91
3510 Piracicaba	53,95	90,44	89,51	92,6	92,4	98,11	99,2	103,51	99,17	99,41	92,66	67,06
3511 Presidente Prudente	62,06	95,19	94,72	98,18	96,06	102,99	94,16	98,31	100,94	103,79	97,06	67,76
3512 Registro	56,78	88,75	91,37	91,97	90,18	90,27	90,85	90,96	98,83	103,96	115,64	63,06
3513 Ribeirão Preto	64,69	89,76	87,19	91,07	90,7	93,64	91,34	95,34	96,22	113,36	73,52	65,78
3514 São João da Boa Vista	68,43	99,6	94,59	96,59	97,97	99,19	97,38	100,7	100,05	98,11	89,17	67,3
3515 São José do Rio Preto	61,52	90,68	88,51	95,83	95,72	97,16	97,47	102,34	102,69	102,81	93,87	69,22
3516 Sorocaba	54,75	85,05	87,28	91,43	84,99	95,87	93,99	96,74	95,15	99,03	94,4	63,79
3517 Taubaté	55,3	84,92	84,7	90,27	86,1	94,6	93,59	94,89	97,89	97,5	96,31	64,13
Total	56,19	86,54	86,87	89,57	89,24	93,95	91,56	97,51	93,85	97	90,32	63,94

SOBRE O AUTOR

ALDO PARADA HURTADO - Nasceu na cidade Ribeirão Preto (interior de São Paulo), é Engenheiro Eletricista com Ênfase em Eletrônica formado pela PUCSP, onde cursou simultaneamente as línguas Inglês, Espanhol e Francês. Participou de atividades extracurriculares junto a equipe de teologia em ao menos dois projetos (Ética na cidade de São Paulo e Projeto Correria). Dentro da formação como engenheiro teve a oportunidade de realizar duas iniciações científicas: modelagem matemática do metabolismo humano; engenharia de materiais elétricos com foco em displays digitais. E dois estágios em telecomunicações (NEXTEL e ERICSSON). Academicamente teve a oportunidade elaborar alguns ensaios sobre a tomada de decisão para investimento em projetos de inovação na linha Analytic Hierarchy Process (AHP) e modelagem matemática para epidemias, na esteira da ameaça de gripe aviária em 2006/2007. Em 2010-2012 cursou o Master in Business Economics na EESP-FGV. Aprofundou seus conhecimentos em ciências paralelamente ao seu trabalho na fundação de apoio do INCT CTI-Renato Archer em Campinas. Finalmente sob influência dos trabalhos do Prof. Dr. Milton Roberto Laprega, Prof. Dr. Eduardo Massad, do Prof. Dr. Domingos Alves e do Prof. Dr. Antônio Ruffino-Netto propôs e concluiu a dissertação que deu origem a este livro, na FMRP-USP 2016-2019. Como pedagogo tem uma breve experiência através dos 2 anos como monitor de química na graduação, do ensino de matemática no Instituto Jovem Parceiro e dos cursos: Ensino Superior (FFCLRP-USP) e Educação Online em Saúde (FMRP-USP). Além da monitoria PAE em Bioestatísca para o primeiro ano de nutrição FMRP-USP. Além do acompanhamento de algumas oficinas científicas infantis. Colabora informalmente com a equipe do Programa WASH (Workshop para Aficionados por Software e Hardware) – CNPq desde 2013. Profissionalmente foi Engenheiro de projetos especiais de Data Center e Engenheiro Sênior de Rede IP da Telefonica I Vivo, onde teve oportunidade de desenvolver diversos projetos de Inovação. Assistente administrativo do secretário executivo e gestor de produtos da FACTI. Consultor de inovação tecnológica na Gestiona Engenharia Ltda. Atualmente provê consultoria de forma autônoma.